

UNIVERSITÉ DE CAEN

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1975

N° 266

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU SYNDROME DE BARTTER

par

M. Pierre TROPRES

Né le 17 mars 1945 à Avranches

présentée et soutenue publiquement le 30 DEC. 1975

Président : M. le Professeur J. GUIHARD



Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM.	EVRARD	Clinique chirurgicale A
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	LHIRONDEL Jean	Clinique médicale infantile
	MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
	MORIN	Sémiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	IZARD	Histologie et embryologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et embryologie
	THOMAS	Hématologie
	VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ADAM	Neuro-Chirurgie
	AUBRIOT	Orthopédie, traumathologie
	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Mle.	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
Mme.	LECACHEUX	Maladies infectieuses
	LECHEVALIER	Neurologie
	LECOQ	Ophtalmologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
	MOULIN	Pharmacologie
	MULLER	Gynécologie, obstétrique
	POTIER J.C.	Médecine expérimentale
	POTTIER M.	Physiologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	VERWAERDE	Thérapeutique
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).

A Monsieur le Professeur GUIHARD

Qui m'a fait partager ses connaissances
de la Pédiatrie,

Qui a inspiré et bien voulu accepter la
Présidence de cette Thèse.

Aux membres du Jury :

Monsieur le Professeur ROUSSELOT

Monsieur le Professeur Agrégé BEUVE-MERY.

Monsieur le Docteur PREVOT.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma respectueuse
Reconnaissance.

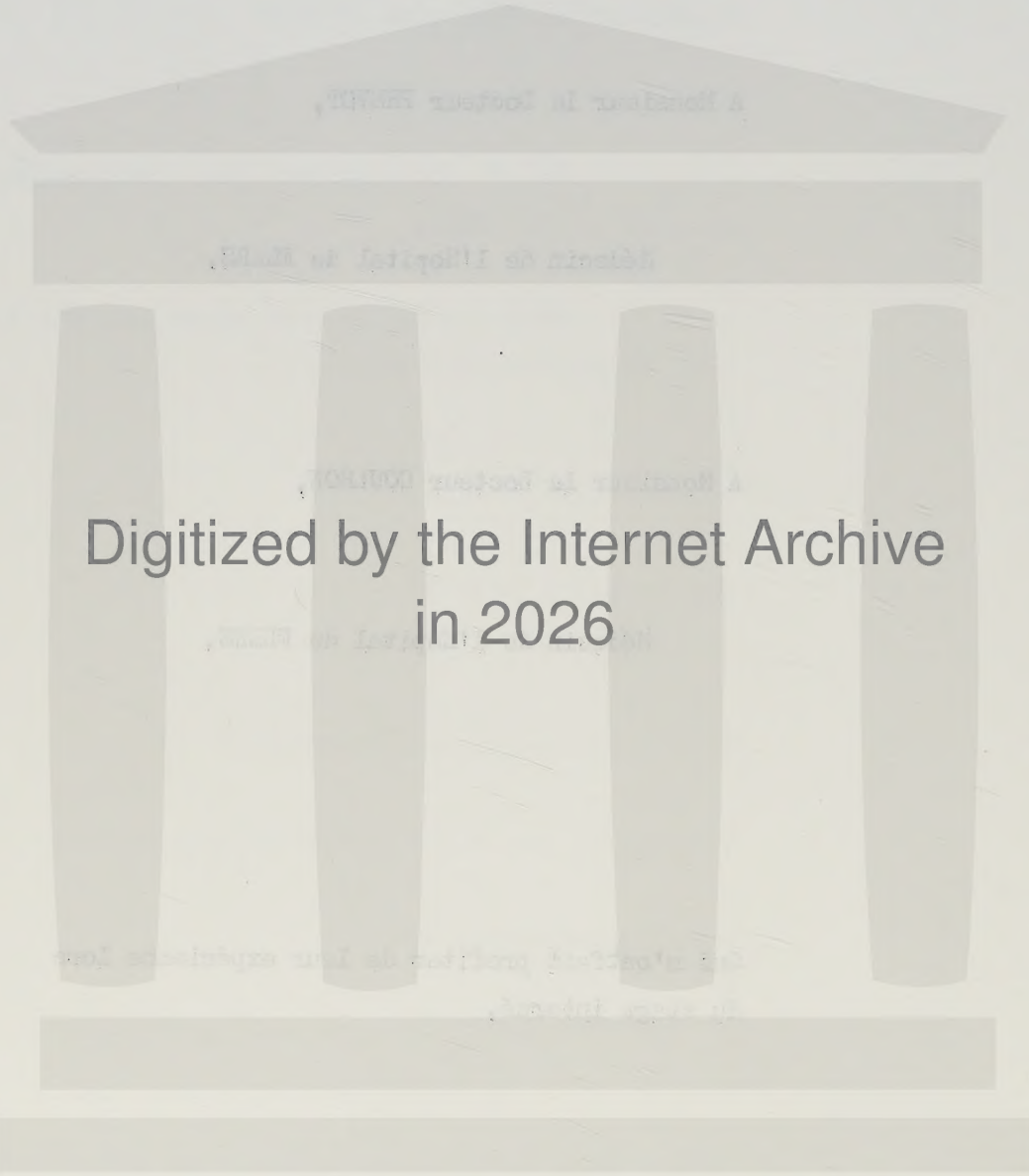
A Monsieur le Docteur PREVOT,

Médecin de l'Hopital de FLERS.

A Monsieur le Docteur COULHON,

Médecin de l'Hopital de FLERS.

Qui m'ont fait profiter de leur expérience lors
du stage interné.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550809_0011

A mes Maîtres de stage qui m'ont appris l'exercice
de la médecine et m'ont fait partager les connaissances
de leur spécialité.

Monsieur le Professeur EVRARD.

Monsieur le Docteur GOGUEL.

Monsieur le Docteur AUBRION.

Monsieur le Docteur BLONDEL.

Monsieur le Docteur GIRARD.

Madame le Docteur LE LEANNEC.

Monsieur le Docteur DUNCOMBE.

Monsieur le Professeur VILLEY.

Monsieur le Professeur LHIRONDEL.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma respectueuse
Reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

L'hypokaliémie correspond à un taux plasmatique de potassium bas (inférieur à 3,5 mEq/l).

Parmi les causes de l'hypokaliémie, certaines ne nous retiendront que peu de temps. Les apports insuffisants sont exceptionnels. Il s'agit surtout de malades perfusés sans apport de potassium. Les pertes digestives s'accompagnent d'une kaliurie basse. Ce sont les vomissements, les diarrhées, la maladie des laxatifs, les fistules biliaires ou intestinales, l'urétéro-entérostomie.

Les hypokaliémies d'origine rénale s'accompagnent d'une kaliurie élevée. Les anomalies s'observent dans les troubles tubulaires rénaux :

- Le syndrome d'Albright (acidose tubulaire chronique idiopathique avec nanisme, lésions squelettiques, néphrocalcinose, acidose hyperchlorémique, hypercalciurie, hypokaliémie et polyurie).

- Syndrome de Lightwood (acidose tubulaire également mais transitoire, observée chez le nourrisson).

- Syndrome de De Toni Debré Fanconi caractérisé par un diabète phosphoglucoaminé entraînant un nanisme et un rachitisme vitamino-résistant. Ce syndrome est dû à une anomalie tubulaire rénale. On y rencontre parfois des pseudo-paralysies liées à une hypokaliémie. Le syndrome de De Toni Debré Fanconi peut être secondaire à une :

- Cystinose, thésaurismose de la cystine responsable d'une néphropathie (diabète rénal phosphoglucoaminé avec acidose et trouble de la concentration des urines).

- Oxalose, autre maladie métabolique responsable d'un dysfonctionnement tubulaire.

A côté de ces troubles tubulaires, l'hypokaliémie est rencontrée dans certaines pyélonéphrites chroniques, lors de la reprise de diurèse (levée d'obstacle, phase polyurique d'une insuffisance rénale).

Des pertes rénales de potassium sont observées également lors de l'utilisation de diurétiques ou de corticoïdes au long cours.

L'hypokaliémie est quelquefois d'origine surrénale. Le syndrome de Cushing entraîne parfois des alcaloses hypokaliémiques graves.

L'hyperaldostéronisme primaire ou syndrome de Conn est rare chez l'enfant. L'hyperaldostéronisme secondaire survient lorsqu'il existe une hypovolémie chronique (oedèmes néphrotique, cardiaque ou cirrhotique).

Le syndrome de Bartter est une forme particulière d'hypokaliémie chronique avec hyperkaliurie. Cette maladie a été décrite pour la première fois en 1957 par Rosenbaum et Hughes (46). C'est en 1962 que Bartter (5) laisse son nom à l'hypokaliémie chronique familiale idiopathique avec hyperkaliurie. Il est le premier à proposer une pathogénie.

La définition du syndrome de Bartter nécessite quatre critères principaux :

- Hypokaliémie chronique avec fuite urinaire de potassium.
- Activité rénine plasmatique élevée sans hypertension artérielle.
- Hyperaldostéronisme.
- Insensibilité vasculaire à l'angiotensine.

A ces quatre signes cardinaux s'associent des symptômes secondaires d'ailleurs inconstants.

L'exposé ci-dessous comprend la présentation d'un cas d'hypokaliémie chronique familiale avec hyperkaliurie. A Propos de cette observation nous reprendrons les dernières observations publiées puis les données actuelles sur le syndrome de Bartter :

- Signes cliniques et biologiques
- Traitement
- Pathogénie

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer ce syndrome. Certains faits demeurent mystérieux. L'homogénéité clinique, biologique et étiologique du syndrome n'est pas toujours évidente. C'est pourquoi on parle de syndrome de Bartter et non pas de maladie.

O B S E R V A T I O N

L'enfant Véronique MLC, née le 25 Mai 1965 est hospitalisée le 1er Novembre 1971 pour syndrome méningé avec vomissements importants.

Il s'agit d'une cinquième enfant née à terme. La grossesse et l'accouchement ont été normaux. Les antécédents tant familiaux que personnels ne révèlent rien. Cependant un interrogatoire soigneux des parents permet de noter une constipation fréquente et quelques mictions nocturnes dans les semaines qui ont précédé le début des troubles.

La maladie qui a nécessité l'hospitalisation a commencé quelques jours plus tôt par des céphalées intenses, des vomissements et une élévation thermique progressive.

A son entrée, l'enfant présente un syndrome méningé. Elle pèse 16 Kgs pour une taille de 1,14m. Sa pression artérielle est de 9/5. L'examen du liquide céphalo-rachidien met en évidence une méningite lymphocytaire. L'enfant continue de vomir ; cette intolérance digestive nécessite la mise en route d'une réhydratation par voie veineuse.

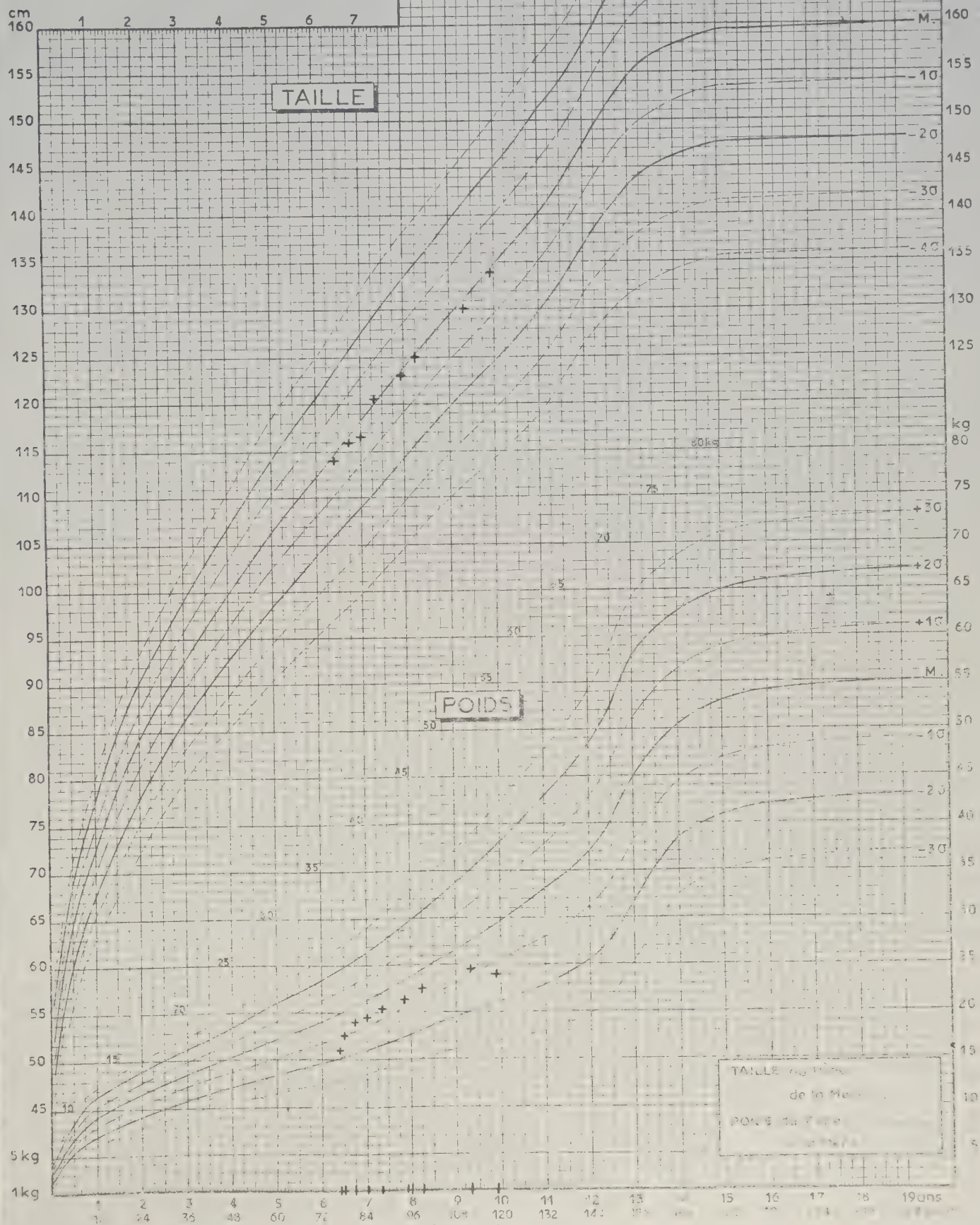
Un premier ionogramme sanguin fait à cette occasion donne les résultats suivants :

Urée	0,40g/l
Protides	63 g/l
Sodium	126 mEq/l
Potassium	2,6 mEq/l
Chlore	92 mEq/l
Delta	-0,50
P. Osm	269 mOsm

Les vomissements persistent ; l'état de conscience de Véronique se détériore. Elle devient somnolente ; de plus apparaissent des signes de déshydratation (pli cutané, hypotonie oculaire, langue sèche). Les quantités de liquide et d'ions perfusés sont augmentées.

L'ionogramme sanguin montre une hyponatrémie, une hypokaliémie (Na 125,5 mEq/l, K 2 mEq/l).

NOM : MAC
Prénom : VERONIQUE Sexe : ♀
Date de Naissance : 25 05 65
N° du Dossier : _____



La réserve alcaline est à 20 mEq/l.

L'électrocardiogramme révèle des signes d'hypokaliémie :

Allongement de QT

Sous-décalage de ST

Inversion de T en V2, V3.

La diurèse des premières 24H. est importante (600ml) malgré les signes de déshydratation.

L'enfant recevra des perfusions pendant dix jours. Au bout du troisième jour, l'apport électrolytique par voie veineuse (3g de KCL / 24H) est complétée par la prise orale de 6 Grs. de gluconate de potassium, 6 Grs. de chlorure de sodium.

Un ionogramme urinaire pratiqué sur les urines de 24H met en évidence une fuite salée et potassique importante :

Sodium	88	mEq/24H
Potassium	60	mEq/24H
Chlore	143	mEq/24H
Vol. Urinaire	1,100 l.	/24H
Densité	1005	
pH	7,5	

Le rapport Na/K urinaire reste sensiblement normal (1,46).

La diurèse est élevée (entre 750 et 1500cc par 24H).

Les jours suivants l'état s'améliore, les vomissements disparaissent.

Par contre, l'ionogramme sanguin reste perturbé. A la fin des perfusions les résultats sont les suivants :

	SANG		URINES
Urée	0,12	g/l	
Sodium	135	mEq/l	45 mEq/24H
Potassium	2,9	mEq/l	105 mEq/24H
Chlore	100	mEq/l	120 mEq/24H

Densité urinaire 1005

Le rapport Na/K urinaire est alors perturbé (0,428).

Au total, l'enfant a donc été admise pour une méningite lymphocytaire. La déperdition électrolytique semblait liée aux pertes digestives. Mais la réanimation par voie veineuse n'a pas suffi à corriger l'importante Hypokaliémie.

Celle-ci persiste malgré les apports de potassium et sodium.

Le contrôle des urines met en évidence une hyperkaliurie. L'élimination urinaire de potassium est toujours supérieure à 10 mEq/24H. Les chiffres de kaliurie sont en effet compris entre 25 et 105 mEq/24H, la plupart des taux restant aux environs de 60 mEq/24H.

De plus, il existe une polyurie ; la diurèse est toujours supérieure à 700cc/24H (normale pour un enfant de 6 ans 500cc à 700cc/24H).

Ces troubles sont en faveur d'une tubulopathie et d'un diabète potassique rénal. Après arrêt des perfusions, l'enfant reçoit pour lutter contre cette fuite rénale de potassium 4 cuillerées à soupe de gluconate de potassium soit 1,5g d'ion potassium.

Un bilan est mis en oeuvre pour rechercher l'étiologie de la fuite du potassium.

L'hémogramme est normal.

Le bilan phosphocalcique est le suivant :

Calcémie	96mg/l
Phosphorémie	31mg/l
Magnésémie	12mg/l
Calciurie	10mg/24h
Phosphaturie	0,37 g/24H

Ces chiffres sont bas.

L'âge osseux est en retard par rapport à l'âge réel. En effet, sur le cliché du poignet gauche, on peut observer les points d'ossification du grand os, de l'os crochu, de l'extrémité inférieure du radius, du pyramidal et du semi-lunaire. Les points du scaphoïde et du trapèze étaient absents.

Ceci correspond à un âge osseux de 4 ans.

Le bilan lipidique est normal :

Lipides totaux	5,9 g/l
Triglycérides	1,6 g/l
Cholestérol	2,1 g/l

La réserve alcaline était à 29 mEq par litre (discrète alcalose).

L'acidourie était normale à 2,10 mg/24H.

Les épreuves rénales mirent en évidence un défaut de pouvoir de concentration urinaire. En effet il n'y eut pas d'échantillon d'urine à avoir une densité supérieure à 1015 lors des épreuves de Volhard.

La clairance de la créatinine était normale : 135 ml/mn.

L'urographie intraveineuse ne montrait qu'une diminution de la sécrétion du côté gauche avec hyperconvergence de la jonction pyélorétérale mais sans anomalie des calices et des tiges calicielles.

L'élimination hormonale urinaire était un peu faible :

17 céstéroïdes 0,6 mg/24H

17 hydroxystéroïdes 0,7 mg/24H

Le cortisol plasmatique à 20 μ g/100ml

Le dosage de la tétrahydroaldostérone dans les urines donnait le résultat suivant :

21 μ g/24H

Ce dosage a été fait sous régime normo-sodé. L'enfant ne recevait à ce moment là que du potassium par voie orale. Les taux sanguins de sodium et de potassium étaient respectivement les suivants : 137 mEq/l, 3 mEq/l.

L'activité rénine plasmatique était importante en position couchée. 70 ng/l/mn. En position debout, elle passait à un chiffre normal 18 ng/l/mn.

Le test à l'angiotensine effectué selon la méthode de Kaplan demeurait négatif. L'injection d'angiotensine ne provoquait pas de mouvement tensionnel.

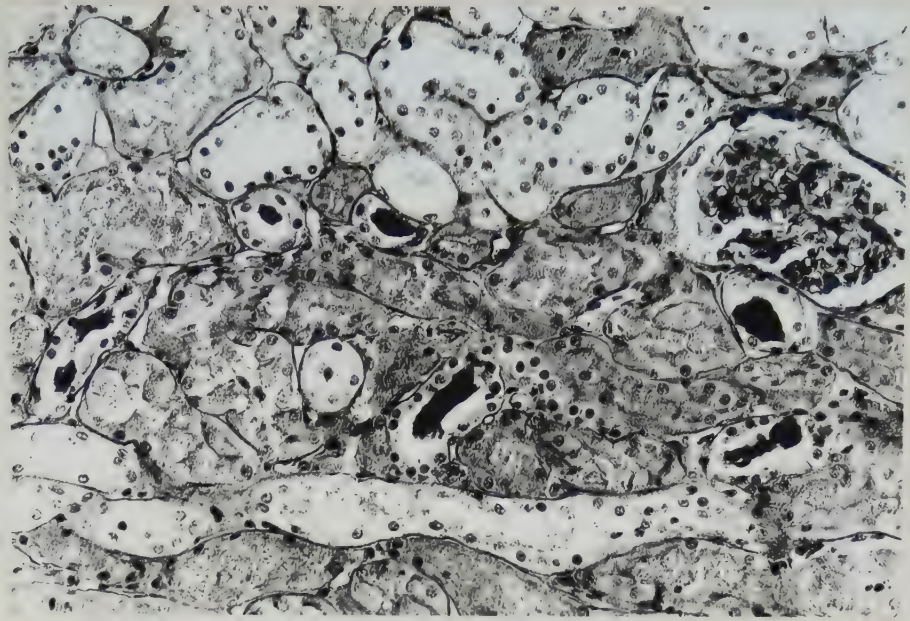
L'épreuve d'acidification des urines par l'arginine demeurait négative ; le pH urinaire baissait peu. Il restait toujours supérieur à 6. L'activité titrable restait faible à la fin de l'épreuve ; l'ammoniurie était inférieure à la normale.

Le pH sanguin après acidification descendait à 7,34 (7,47 avant l'épreuve).

Enfin la biopsie rénale effectuée chirurgicalement a permis de prélever un fragment de tissu rénal de 0,7 x 0,2 x 0,1 cm. 10% environ des glomérules ont un aspect immature : Ils sont de petite taille et ont un flocculus dense, peu vascularisé, riche en cellules épithéliales. Ils sont situés surtout dans la région sous-capsulaire.

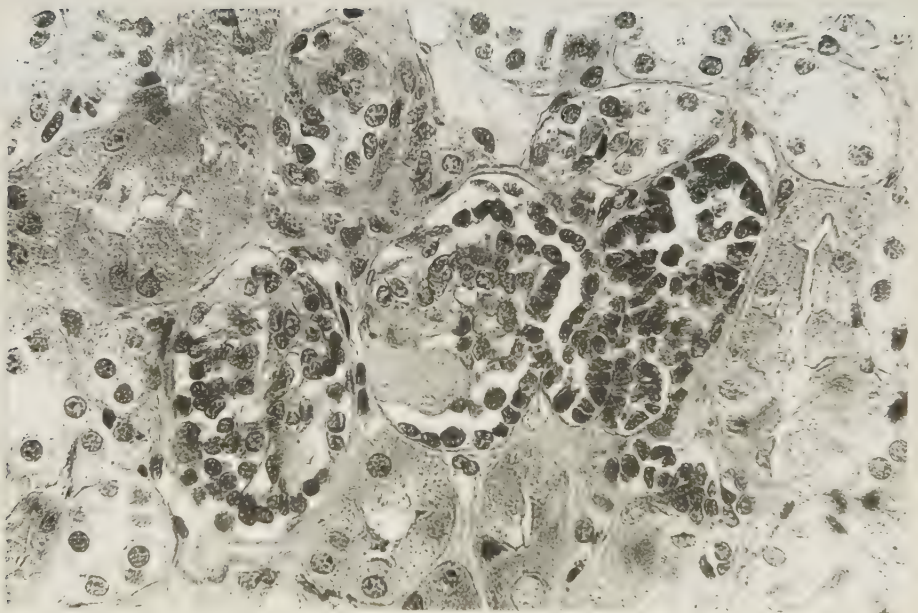


Biopsie rénale 12292 PAS $\times 180 \times 4$
Glomérule et appareil juxtaglomérulaire.



Biopsie rénale 12292 PAS $\times 60 \times 4$

Glomérule normal. Tubes proximaux avec les cellules à cytoplasme grumeleux. Tubes distaux avec cylindres hyalins.

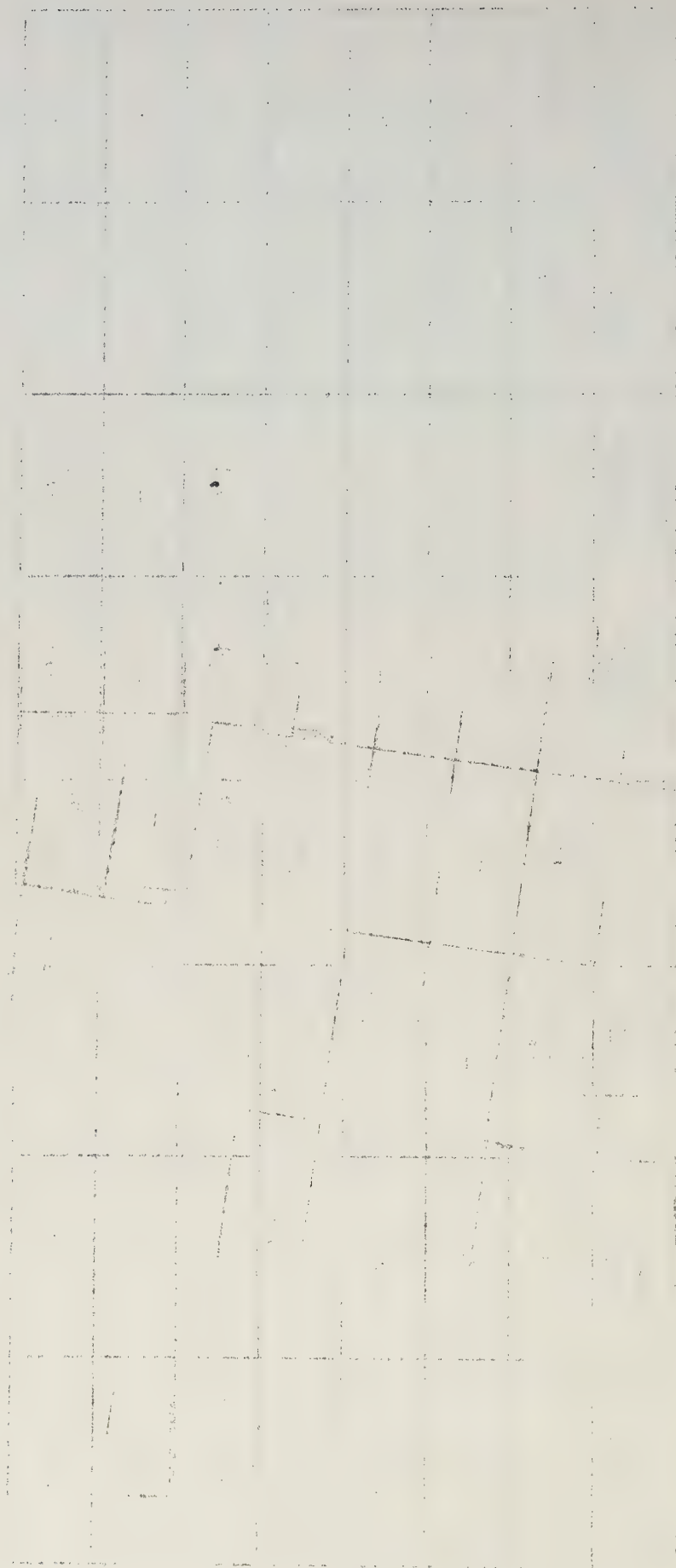


Biopsie rénale 12292 HE $\times 128 \times 4$

Glomérules immatures. Hyalinose dans le glomérule central
Tubes contournés proximaux.

Temps en minutes	Volume en ml	Débit ml/mn/m ²	pH	Acidité mEq/l	Titrible mEq/mn/m ²	NH ₄ mEq/l	NH ₄ mEq/l/mn/m ²
0	47	0,53	7,94	-		15,5	8,06
60	0	-	-	-		-	-
120	160	1,76	7,46	-		15	26
180	145	3,10	7,04	1,8	6	14,5	44
240	42	1,00	6,70	3,4	3,4	14	14
300	0	-	-	-	-	-	-
360	84	1,00	6,88	3,3	3,3	35	35

E P R E U V E D ' A C I D I F I C A T I O N D E S U R I N E S A L ' A R G I N I N E



4 ou 5 tubes sont dilatés et micro-kystiques contenant un matériel acidophile partiellement hyalin, partiellement grumeleux. Le revêtement est cubique, aplati.

Des tubes contournés proximaux comportent des cellules à cytoplasme grumeleux P A S positif, évoquant la possibilité d'une résorption protéique. Dans quelques rares tubes, le cytoplasme est légèrement vacuolaire, sans présenter cependant d'image nettement pathologique. Par endroit, le cytoplasme apical des cellules desquame dans la lumière, donnant un aspect de cylindre granuleux mais il n'est pas possible de préciser si cet aspect est pathologique ou correspond à un artefact. Il existe en effet plusieurs stigmates d'écrasement de cette biopsie avec en particulier hernie d'une anse floculaire dans la lumière d'un tube.

Des tubes contournés distaux contiennent fréquemment des cylindres hyalins et parfois même des cylindres granuleux qui pourraient être la conséquence de la desquamation du cytoplasme des cellules des tubes contournés proximaux.

Quelques rares glomérules présentent une prolifération épithéliale le long de la capsule de Bowman avec des dépôts hyalins aboutissant à un colapsus du flaculus. Ces altérations se voient sur des glomérules immatures.

Quelques appareils juxtaglomérulaires sont légèrement hyperplasiques mais la plupart d'entre eux sont de structure normale.

La jeune Véronique présente donc une hyperkaliurie chronique. Les investigations complémentaires ont confirmé qu'il s'agissait d'un syndrome de Bartter.

En effet l'activité rénine plasmatique est élevée. L'administration d'angiotensine n'a pas augmenté la tension artérielle. Le système vasculaire est donc insensible à l'angiotensine. Par contre l'hyperaldostéronurie manque dans cette observation et les signes histologiques ne sont pas pathognomoniques.

L'enquête familiale a permis de découvrir des kaliémies basses chez deux frères de l'enfant hospitalisée. Les résultats sont résumés dans un tableau.

Pour lutter contre la fuite de potassium, Véronique a reçu trois grammes d'ions potassium soit l'équivalent de six grammes de KCl par jour.

De manière à freiner l'hyperkaliurie, une spironolactone (aldactone*) a été administrée à la dose de 200 mg / 24H.

De plus l'enfant recevait un apport supplémentaire de chlorure de sodium (2 gr de NaCl par jour, régime alimentaire normo-salé).

La kaliémie restait basse (3,5 mEq / l) et la kaliurie élevée (59,2 mEq / 24H).

Par la suite, Véronique est venue en consultation tous les 3 à 4 mois avec des dosages de kaliémie, natrémie, kaliurie, natriurie. Ces résultats sont résumés dans un tableau.

En Juin 1973, Véronique a été de nouveau hospitalisée de façon à tenter un arrêt du traitement. Sa Kaliémie était alors à 3,7 mEq / l, la kaliurie à 84 mEq / 24H.

La suspension de tout traitement a abouti à une chute de la kaliémie (1,9 mEq / l) s'accompagnant de signes E.C.G. d'hypokaliémie. L'aldactone a donc été reprise à la dose de 200 mg par jour. Au cours de cette hospitalisation, un nouveau dosage de tétrahydroaldostérone urinaire a été effectué. Le résultat était de 194 μ g par 24H (régime normo-sodé, arrêt thérapeutique avant le dosage).

Depuis la kaliémie de Véronique se maintient entre 3 et 4 mEq / l. Son développement staturo-pondéral est satisfaisant, son éveil psychomoteur également.

	Père	Mère	Dominique	Jean-Marie	Catherine	Benoit
K mEq/l	3,9	3,8	3,1	2,9	5,3	2,8
RA mEq/l	26,9	29	29,6	30	25	29

ENQUETE FAMILIALE

En résumé, cette observation est superposable à plusieurs observations de syndrome de Bartter.

Les principaux signes de notre observation forment un ensemble caractéristique. Il existe une polyuro-polydipsie ; l'interrogatoire permet de supposer qu'elle existait avant le début des troubles (6 ans).

Le retard staturo-pondéral est moins important que dans de nombreuses observations. Véronique a une taille normale ; son poids est très légèrement inférieur (cf. courbe de croissance somatique). Il n'y a aucun signe neurologique.

Les troubles digestifs ont été très importants. Les vomissements ont entraîné un état de déshydratation grave. L'épisode infectieux initial (méningite virale vraisemblablement ourlienne) n'a été que le révélateur du trouble du métabolisme potassique. Parmi les signes digestifs, il faut noter la constipation fréquente, liée à une dyskaliémie.

Les anomalies biologiques sont encore plus caractéristiques.

L'hypokaliémie est importante (de 1,8 mEq / l taux le plus bas à 4,6 mEq / l taux le plus élevé).

La natrémie était basse au début de l'hospitalisation (126 mEq / l). Elle reste entre 130 et 140 mEq / l. La chlorémie suit les mêmes fluctuations.

La réserve alcaline basse au début (20 mEq / l) était trouvée élevée après réhydratation (29 mEq / l). Le pH sanguin était de 7,47.

La kaliurie a toujours été élevée malgré l'hypokaliémie. L'élimination urinaire de potassium est en moyenne de 60 mEq / 24H.

La natriurèse est également augmentée. Le bilan phosphocalcique est peu perturbé. La calcémie est un peu basse (96 mg / l). La phosphorémie est en rapport (31 mg / l). Par contre l'hypomagnésémie est importante (12 mg / l). L'âge osseux est en retard avec l'âge réel. La calciurie est basse (10 mg / 24H) ; la phosphaturie normale.

La crase sanguine était normale (temps de saignement, temps de coagulation, plaquettes 380.000).

Le bilan lipidique était normal de même l'amino-acidurie. Les explorations rénales ont mis en évidence un déficit du pouvoir de concentration rénal. Le pH urinaire a toujours été alcalin.

L'urographie intraveineuse est normale.

Le test d'acidification des urines est perturbé.

Les éliminations hormonales urinaires sont peu perturbées. Les 17 OH et les 17 CS sont à la limite inférieure de la normale.

La tétrahydroaldostéronurie était basse lors d'un premier dosage, élevée deux ans plus tard.

L'activité rénine plasmatique était élevée.

L'étude anatomo-pathologique du rein montrait une proportion importante de glomérules immatures ; l'hypertrophie juxtaglomérulaire n'était pas évidente.

Le traitement oral (spironolactone, gluconate de potassium) a permis d'obtenir une kaliémie à la limite inférieure de la normale.

Mais l'hyperkaliurie persiste ; une tentative d'arrêt thérapeutique s'est soldée par une perte potassique importante.

Date	3 XI 1971	5 XI	8 XI	9 XI	10 XI	18 XI	23 XI	8 XII	16 XII	21 XII	19 VI 1973	23 VI	25 VI
Kaliémie mEq/l	2,6	1,7	2,8	3	2,9	2,5	2,9	3	4,1	3,5	3,7	1,9	2,6
Matrémie mEq/l	126	140	135	136	135	137	138	140	140	132	139	138	136
Kaliurie mEq/l			60	65	105	61,5	60			59,2	84		180
Natriurie mEq/24H			88	25	45	79,5	52			66	84		24
Traitement	Chlorure de potassium par voie veineuse puis per os.						Spironolactone + gluconate de K				Arrêt du traitement		

BILAN ELECTROLYTIQUE AU COURS DES HOSPITALISATIONS

Dates	20 I 1972	3 II	17 III	17 IV	16 V	16 VI	18 VII	19 VIII	13 IX	16 XI	18 I 1973	15 III	11 VII	29 VIII	7 IX
Kaliémie mEq/l	3,9	3,2	4,6	3,5	4,5	3	3,1	3,9	3,4	4,2	3,8	4	2,6	2,6	2,9
NaTrémie mEq/l	127	132	133	128	132	133	127	130	130	128	137	128	136	130	132
Kaliurie mEq/24H	9	158	80	164	116	141	128	110	108	121	120	120	93	143	126
Natriurie mEq/24H	146	106	216	200	144	68	95	172	131	180	133	199	218	145	146
Traitement	Spironolactone + Gluconate de Potassium Essai du Triantéréne														

BILAN ELECTROLYTIQUE

Dates	9 X 1973	20 II 1974	18 IX	1 II 1975	20 II	20 III
Kaliémie mEq/l	3,2	2,8	3,2	2,9	2,6	2,8
Natrémie mEq/l	127	135	130	140	136	138
Kaliurie mEq/24H	106	64	290	145	80	100
Natriurie mEq/24H	216	163	148,5	163	120	230
Traitement	Arrêt du triam- térène. Reprise de la spironolactone Amiloride Deux comprimés Par jour.					

BILAN ELECTROLYTIQUE

ANALYSE DES OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

Après avoir décrit l'observation de la jeune Véronique, nous reprendrons dans ce chapitre les observations de syndrome de Bartter parues dans la littérature depuis 1969.

Les thèses précédentes de Nghiem Minh Dung (Paris 1966) et J.L. Laigle (Bordeaux 1970) ont en effet analysé les observations publiées antérieurement. Les cas sont présentés dans l'ordre chronologique de leur publication.

C.I. fillette de 12 ans est née à terme. Pendant le premier trimestre de la grossesse, la mère a présenté des vomissements et quelques hémorragies génitales. A la naissance se produisit une cyanosé. Le poids de naissance était de 2700 g. A 20 jours l'appétit était médiocre ; il y eut quelques vomissements.

C'est à 3 ans qu'apparurent polyurie, polydipsie et appétit pour le sel. Les examens complémentaires mirent en évidence une fuite rénale de potassium. A 4 ans, une hospitalisation pour fatigabilité musculaire permit de découvrir une hypokaliémie avec acidose. Depuis cet âge l'enfant prend du chlorure de sodium.

A neuf ans et demi, elle fut hospitalisée pour retard staturo-pondéral important. La tension était normale. Les examens complémentaires donnèrent les résultats suivants :

Dans le sang :

NFS	normale		
Na	124	à	138 mEq/l
K	1,6	à	2,6
Cl	85	à	96
Co ₂ total	26,2	à	31,6 mEq/l
Ca	98	à	105 mg/l
P	19	à	25 mg/l

Dans les urines :

Diurèse	1000	à	2400cc/24H
pH	6,05	à	7,05
Densité	1010		
Traces d'albumine			
Aldostéronurie	14,4	µg/24H	
Excrétion urinaire de corticostéroïdes normale.			

La perfusion d'angiotensine mit en évidence une résistance vasculaire à l'angiotensine ; La perfusion de noradrénaline eut le même effet.

L'activité rénine plasmatique était élevée.

L'épreuve d'acidification des urines était normale.

A la biopsie rénale, les appareils juxtaglomérulaires étaient hyperplasiés. Au niveau du tube proximal, on observait une dégénérescence vacuolaire. Les glomérules présentaient quelques îlots de fibrose. De plus existait une fibrose interstitielle avec infiltration cellulaire.

L'enfant fut traitée par chlorure de potassium et spironolactone. Ce traitement semble suffisant pour corriger les troubles électrolytiques.

Dans cette publication, Trygstad et ses collaborateurs décrivent une famille où trois des quatre enfants sont atteints d'un syndrome de Bartter.

Cas 1

L'aîné des enfants, un garçon, est né normalement. Son poids de naissance était de 3200 g, sa taille de 49,5 cm. Les troubles apparaissent à 10 mois avec une polyurie et une polydipsie.

A 16 mois, il entra à l'hôpital pour hypotrophie : P 6700 g, T 71 cm. L'examen somatique était normal. L'âge osseux était compris entre 9 et 12 mois. L'urographie intraveineuse montra une discrète dilatation des deux uretères. Les examens complémentaires donnaient les résultats suivants :

Na	130	à	149 mEq/l
K	2,5	à	2,9
Cl	64	à	68
RA	30	à	38
Ca	105 mg/l		
P	38 mg/l		

Densité urinaire 1010

pH Urinaire 7 à 8

Volume Urinaire 1100 ml/24H

Hyperkaliurie

Hypernatrurie

A cause de l'hypokaliémie chronique, son régime apporta une forte quantité de potassium. Les deux années suivantes furent marquées par quelques épisodes de déshydratation.

A 4 ans apparut une hypercalcémie (118 mg/l) associée à des fractures pathologiques et à une ostéoporose. Ce trouble calcique s'améliora en quelques mois sans traitement particulier.

Pour corriger l'hypokaliémie sévère l'enfant reçut de la spironolactone. Mais la natrémie diminua malgré l'adjonction de sodium et la spironolactone dû être abandonnée.

A 6 ans et 9 mois l'enfant présenta une méningo-encéphalite.

A Sept ans et demi (âge qui correspond à la date de publication)
l'enfant pèse 18,8 Kg, mesure 92,25 cm. La tension artérielle est normale.

Au point de vue biologique, les résultats sont les suivants :

Natrémie 128 mEq/l

Kaliémie 2,4

Chlorémie 83

RA 21,7

Ca 100 mg/l

P 33

Mg 22

Clearance de la créatinine 55 ml/ mn / 1,73 m²

Volume urinaire 6 l / 24H

Certaines explorations complémentaires ont été faites.

L'activité rénine plasmatique est élevée.

On note une résistance vasculaire à l'angiotensine.

La sécrétion d'aldostérone est élevée sous régime sodé libre.

La biopsie rénale permet de trouver une hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire avec une discrète hypercellularité des glomérules et une vacuolisation au niveau du tube proximal. Il y avait de plus des calcifications dans la médulla.

Cas 2

La soeur du malade précédent présente une atteinte moins sévère. A l'âge de deux mois, un ionogramme sanguin donnait les résultats suivants :

Na 132

K 3,8

Cl 77

RA 39,8

La densité urinaire était comprise entre 1003 et 1020.

Bien qu'il n'y ait pas de signe clinique, elle bénéficia d'un apport potassique journalier. A 7 mois, cette thérapeutique fut interrompue ; la kaliémie tomba à 3 mEq/l.

Sa croissance est beaucoup moins retardée que celle de son frère.
A quatre ans et demi, elle pèse 15,5 Kg et mesure 1,04 m.

La biologie est la suivante :

Na	141
K	1,9
Mg	21
Cl	85
RA	30
Ca	105
P	42

Clearance de la créatinine : 57 ml/ mn / 1,73 m².

L'activité rénine plasmatique, l'aldostéronurie, le test à l'angiotensine et la biopsie rénale sont superposables à ceux de son frère aîné.

Cas 3

Le troisième enfant de la famille, un garçon, est né à 33 semaines de gestation pesant 2310 g.

A l'âge de 7 jours l'enfant avait une natrémie à 134 mEq/l, une kaliémie à 2,7 mEq/l. Quatre jours plus tard on notait les résultats suivants :

Na	130
K	2,5
Cl	73
RA	35
pH sang	7,63

A 16 mois, l'enfant recevait 100 mg de spironolactone et 40 mEq/J de potassium.

En raison du retard de croissance, de l'hyperaldostéronisme et de la persistance de l'hypokaliémie, une surrénalectomie fut pratiquée à 19 mois.

Après une accalmie de 48 heures, les troubles électrolytiques réapparurent. Natrémie et kaliémie restent basses malgré l'apport de cortisone, de 9 fluorohydrocortine et la supplémentation en potassium.

L'activité rénine plasmatique est élevée.

L'hyperaldostéronurie a disparu après l'intervention.

Le système vasculaire périphérique a une sensibilité diminuée à l'angiotensine exogène.

Les images d'anomalies histologiques rénales sont identiques à celles trouvées chez le frère et la soeur.

Le quatrième enfant de la famille, une fille, est indemne.

La croissance d'une fillette de 9 ans a été perturbée depuis l'âge de deux ans. Son développement psychomoteur est normal. Il n'y a pas d'anomalie familiale. A l'examen physique, le pouls est à 100, la tension artérielle à 9/7, la taille à 1,06 m, le poids à 15,400 Kg.

L'examen cytobactériologique des urines est normal.

Les dosages sanguins donnent les résultats suivants :

Glycémie	0,80
Urée	0,12
Creatinine	0,5
Na	134
K	2
Cl	81
RA	29
Ca	106
P	41
Mg	18

Quant à l'exploration urinaire voici les résultats :

Kaliurie 50 mEq/24H.

Clearance de la créatinine 117 ml / mn / $1,73m^2$.

U.I.V. discrète dilatation urétérale bilatérale.

Le taux moyen d'aldostéronurie était à $11,9 \mu g / 24H$. La mesure de l'aldostéronurie fut faite sous un régime constant (Na 50 à 65 mEq par jour - K 45 à 55 mEq / Jour).

L'activité rénine plasmatique était considérablement élevée.

Le système vasculaire périphérique était peu sensible à l'action de substances vasopressives comme l'angiotensine exogène et la noradrénaline.

Le cortisol plasmatique, les corticostéroïdes urinaires étaient normaux.

La biopsie rénale mit en évidence une hyperplasie juxtaglomérulaire avec de nombreuses granulations. Les cellules de la macula densa étaient atrophiques. De nombreux glomérules étaient immatures.

Cas 1 & 2

Les jumelles sont nées à terme. Poids de naissance 3070 et 2910 g. La mère eut des vomissements pendant les 5 premiers mois de la grossesse.

Le retard staturo-pondéral apparut à l'âge de trois mois ; jusqu'alors les enfants avaient été constipées.

De 3 à Six mois et demi, il y eut plusieurs épisodes fébriles liés soit à des infections des voies aériennes soit à des atteintes virales.

A Six mois et demi elles présentèrent anorexie, vomissements, déshydratation ; elles furent hospitalisées.

L'enfant 1 était somnolente, déshydratée. Elle pesait 4180 g, mesurait 59,5 cm.

L'enfant 2 était également hypotrophique, sans déshydratation (P 4090 g, T 58,5 cm).

Les examens complémentaires mirent en évidence hyponatrémie, hypochlorémie, hypokaliémie, alcalose métabolique.

Les tentatives de réanimation que ce soit par voie veineuse ou par voie orale demeurèrent vaines. La croissance ne fut que d'un centimètre par mois. Les troubles des électrolytes ne furent jamais corrigés. Au cours de l'hospitalisation, les deux enfants présentèrent plusieurs fois déshydratation et collapsus. A chaque fois, des troubles neurologiques apparaissaient : somnolence, convulsions.

Ces malades décédèrent d'infections à germes figurés. Le cas 1 à 13 mois et 4 semaines ; l'enfant 2 à 11 mois.

Certaines explorations particulières furent effectuées chez ces deux malades. L'aldostéronurie était élevée chez ces deux enfants.

Cas 1 28 µg/24H

Cas 2 10 µg/24H

L'activité rénine plasmatique ne fut pas déterminée. Seule la malade 1 subit un test à l'angiotensine. Il fallut un débit d'angiotensine considérable pour élever modérément les chiffres tensionnels.

L'enfant 2 eut une U.I.V. l'excrétion du produit de contraste était rapide, simultanée des deux côtés. On notait une dilatation modérée des deux uretères.

Les examens histologiques mirent en évidence :

- Des calcifications médullaires
- Une dilatation des tubes contournés avec dégénérescence vacuolaire.
- Une fibrose interstitielle
- Une proportion importante de glomérules immatures
- Une hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire
- Une hypertrophie des cellules de la macula densa
- Un épaississement de la tunique moyenne des artérioles rénales

Cette atteinte artériolaire était retrouvée dans la sous-muqueuse de l'intestin grêle, le foie, le pancréas, les muscles striés et le cerveau.

Au niveau des glandes surrénales, on observait une hypertrophie de la zone glomérulée avec des cellules corticales volumineuses, vacuolisées, fortement colorées.

Les îlots de Langherans étaient hyperplasiques chez les deux jumelles.

L'examen microscopique en immunofluorescence mit en évidence au niveau des cellules juxtaglomérulaires une intense activité réninique.

Cas 3

Cette petite fille, cousine des deux jumelles, est née après une grossesse normale. Le premier mois fut marqué par des vomissements fréquents. C'est au cours du troisième mois qu'apparut le retard staturo-pondéral.

L'urée était élevée ; les urines contenaient de l'albumine, des leucocytes altérés, des hématies. On notait une hypokaliémie et une hypochlorémie. Les urines étaient abondantes, peu concentrées. La densité urinaire maximale était de 1006. Malgré la réanimation, son état s'altéra ; elle mourut au septième jour d'hospitalisation à la suite d'une crise convulsive.

L'aldostéronurie et l'activité rénine plasmatique ne furent pas mesurées.

Cependant l'examen anatomopathologique est superposable aux examens précédents.

Cas 4

Les troubles de ce garçon commencèrent à 3 semaines. Il était né de l'inceste entre une soeur et un frère. L'examen notait une dystrophie importante avec déshydratation et hypotonie. Il présentait de plus une anorexie.

Un ionogramme donnait les résultats suivants :

Na	131
K	2,8
Cl	65,5

Malgré la réanimation, il continua à perdre du poids. Kaliémie, natrémie, chlorémie restaient basses. La kaliurie était très importante.

Il présenta une fièvre inexpliquée à l'âge de 8 mois et 3 semaines et décéda.

Il demeura constipé pendant toute son hospitalisation. La rénine et l'excrétion d'aldostérone ne furent pas dosées. Par contre l'examen histologique montra les mêmes altérations que dans les cas 1 et 2. Cependant le pourcentage de glomérules immatures était plus important que dans les cas 1 et 2. L'épaississement artériolaire était moins développé. Les îlots pancréatiques n'étaient pas atteints.

Ces deux observations sont particulières car les troubles fonctionnels rénaux sont importants.

Cas 1

A la naissance F.T. pesait 1560 g après une gestation de 36 semaines.

Au quatrième jour une exsanguino-transfusion fut pratiquée pour hyperbilirubinémie. A 11 jours, il y avait une croix de protéinurie.

A 3 mois, il présenta des mouvements tétaniformes et un spasme carpo-pédal, non modifiés par l'administration de calcium. La calcémie était à 111 mg / l.

A 6 mois l'urée était à 0,60 g / l.

De 1 à 3 ans il fut hospitalisé plusieurs fois pour vomissements, déshydratation ou infection pulmonaire.

A 21 mois, l'enfant avait 4 dents, se tenait debout et marchait avec de l'aide. Il refusait toute nourriture à l'exception du lait additionné de potassium.

Les résultats des dosages sanguins étaient les suivants :

Urée	2,05	g/l
Na	130	mEq/l
K	2,06	mEq/l
Cl	76	mEq/l
Co ₂ total	32	mEq/l
Créatinine	17	mg/l
Clearance de la créatinine	20	ml/mn/1,73m ²

Il fut perdu de vue jusqu'à l'âge de 4 ans et 9 mois âge où la mère remarqua une tuméfaction de la jambe gauche et une claudication.

Il existait une déminéralisation diffuse, un aspect effrangé des métaphyses .

A 6 ans, F.T. mesurait 79 cm et pesait 7,96 Kg. L'enfant se tenait assis seul mais ne pouvait se tenir debout.

Il présentait une cyphoscoliose et une distension abdominale. De plus on observait un chaplet costal et des bourrelets aux poignets et aux chevilles.

Les examens de laboratoire étaient les suivants :

Hémoglobine	7,7	g/100ml
Hématocrite	25	
pH urinaire	7,6	
Densité urinaire	1006	
Protéinurie	+	
Hématurie microscopique		
Urée	0,80	g/l
Na	130	mEq/l
K	2,1	
Cl	74	
Co ₂ total	28	
pH sanguin	7,55	
Ca	103	mg/l
P	63	
Mg	1,65	mEq/l
Phosphatases alcalines	390	U

L'hydroxyprolinurie était augmentée.

La clearance de la créatinine était à 10,8 ml / mn / 1,73m².

Une cystographie montra une vessie hypotonique sans reflux ni résidu.

L'aldostéronurie et l'activité rénine plasmatique étaient élevées.

L'administration de chlorure d'ammonium provoqua une baisse du pH sanguin de 7,52 à 7,31 et le pH urinaire tomba à 5,87.

Le test à l'angiotensine montra une résistance vacculaire.

A l'examen histologique, les reins présentaient une sclérose intersti-tielle et des calcifications. Les glomérules étaient hypertrophiés et présentaient des zones de fibrose. Les tubes contournés proximaux étaient épaissis par endroits avec hyalinisation. Le tube contourné distal, au niveau de la macula densa, était atrophié.

Les artérioles étaient épaissies et étroites.

Certaines cellules juxtaglomérulaires étaient volumineuses, sans granulation.

La biopsie musculaire découvrit des fibres musculaires minces avec un oedème interstitiel et de volumineux noyaux. Les artérioles étaient hypertrophiées et rétrécies.

La fonction rénale se détériora progressivement et F.T. décéda le 5 Mars 1969.

Cas 2

J.T. pesait 2580 g à la naissance. Il fut hospitalisé à 6 mois pour une diarrhée chronique. Il pesait 4 Kg. Les examens complémentaires mirent en évidence :

Protéinurie

Hématurie microscopique

Densité urinaire inférieure à 1007

Na	134
K	3,1
Cl	72
Co ₂ total	27
pH sanguin	7,46

A 3 ans l'enfant pesait 10,8 Kg. Sa tension artérielle était à 10/6.

L'examen somatique était normal. La biologie donnait les résultats suivants :

Dans les urines	pH urinaire 7
	Densité urinaire 1010
	Hématurie microscopique
	Protéinurie 760 mg / 24H
	Hydroxyprolinurie augmentée

Dans le sang	Urée	0,88
	Na	137 mEq/l
	K	3
	Cl	91
	Co ₂ total	35
	pH sang	7,57

Ca 105 mg/l
P 63
Mg 1,54 mEq/l
Phosphatases alcalines 79 U
Protéines totales 81 g/l
Clearance de la créatinine 15,8 ml / mn / 1,73m².

L'aldostéromurie et l'activité rénine plasmatique étaient élevées.

L'administration de chlorure d'ammonium provoqua une bonne acidification du sang et des urines.

Le test à l'angiotensine montra une insensibilité vasculaire à l'effet vasopresseur de l'angiotensine.

La biopsie rénale montra des glomérules anormaux. Sur les 22 glomérules examinés 6 étaient atrophiques ; les autres étaient hypertrophiés avec une hypercellularité. Par endroit existait une fibrose. Il y avait de plus une infiltration interstitielle. Le tube contourné proximal avait des alternances d'atrophie et d'hypertrophie. Les artérioles étaient irrégulièrement épaissies par une hypertrophie musculaire. L'hypertrophie juxtaglomérulaire était minime.

La biopsie musculaire ne montrait que de discrètes modifications.

L'insuffisance rénale de J.T. s'aggrava et il décéda.

J.S. est hospitalisée à 1 mois pour une perte de poids. Son histoire a été normale jusqu'à maintenant (Poids de naissance 3070 g). A son entrée, elle pesait 2840g ; elle était hypotrophique avec un abdomen distendu.

Le tonus et les réflexes étaient normaux mais elle était somnolente, contrôlait mal sa tête. La tension artérielle prise au flush était à 8/5

La natrémie était à 122 mEq/l, la kaliémie à 2,2, le pH sanguin à 7,68.

Dans les urines existait une protéinurie ; la densité urinaire était à 1016, le pH urinaire à 5. La cléarence de la créatinine était à 6,6ml/mn.

L'U.I.V. était normale.

Le diagnostic de syndrome de Bartter fut confirmé par certains examens supplémentaires. L'activité rénine plasmatique et l'aldostéronurie étaient élevées.

La biopsie rénale mettait en évidence 25% de glomérules immatures. Les autres glomérules étaient hypercellulaires. Quelques artérioles afférentes présentaient un épaissement de la média. Les modifications tubulaires étaient celles rencontrées dans les hypokaliémies. L'appareil juxtaglomérulaire était hyperplasique. La macula densa était hypercellulaire. Les granulations juxtaglomérulaires étaient rares ; en immunofluorescence il ne fut pas retrouvé d'activité réninique.

En microscopie électronique, on observait dans les cellules juxtaglomérulaires de petites granulations correspondant vraisemblablement à des formes jeunes, témoin de l'hyperactivité de ces cellules et de l'activité rénine élevée.

La kaliémie et l'alcalose ne furent que partiellement corrigées par le traitement (spironolactone + chlorure de potassium). Par contre, le développement staturo-pondéral se normalisa.

Cas 1

Karin a été suivie depuis sa naissance car elle est née à 32 semaines de gestation. (Pn1740g ; Taille 44cm).

Ses premiers mois de vie furent marqués par des problèmes diététiques importants. Dans les antécédents familiaux, on trouve un avortement, une première naissance prématurée à 6 mois de grossesse. L'enfant ne vécut pas.

Par la suite, une fille naquit normalement. Ces 2 grossesses comme celle de Karin furent compliquées d'hydramnios sévère.

A 3 ans l'enfant pesait 6 Kg ; mesurait 80 cm. Elle était polyurique, polydipsique et souvent constipée. Les urines étaient peu concentrées. Les ionogrammes ne montraient qu'une alcalose métabolique.

C'est à l'âge de 5 ans et 9 mois qu'apparait l'hypokaliémie. (Na 144 ; K 3,2 ; Cl 108). A Six ans et demi, Karin fut admise pour une déshydratation sévère avec collapsus survenue à la suite de vomissements. L'enfant pesait alors 7,820 Kg, mesurait 93 cm. La kaliémie était à 1,6, Na 159, Cl 105, RA 28, Ca 107, urée 0,28, densité urinaire 1005. La réhydratation veineuse permit une amélioration rapide. La diurèse était abondante 2 à 2,5l / 24H.

Il existait une hyperkaliurie et une hypercalciurie. La cléarence de la créatinine était normale (106 ml / mn / $1,73m^2$). L'acidification des urines était satisfaisante.

L'activité rénine plasmatique et l'aldostéronurie étaient élevées.

La perfusion d'angiotensine mit en évidence une résistance vasculaire à l'angiotensine. Le reste du bilan fut normal. La biopsie rénale n'a pas été pratiquée.

L'évolution fut marquée par la survenue de nouveaux épisodes de déshydratation. L'apport de Kcl et de spironolactone permit d'obtenir une bonne correction de l'hypokaliémie et de l'alcalose. Cependant, l'hypercalciurie et la polyuropolydipsie persistèrent.

A Onze ans et demi, Karin pesait 14,6 Kg, mesurait 1,22 m. Le bilan biologique était sensiblement normal. Pour tenter de corriger l'hypercalciurie, le chlorure de potassium fut remplacé par du phosphate de potassium.

Cas 2

Michel est le troisième enfant d'une famille d'origine Italienne.

Il est né à terme, pesant 4 Kg, mesurant 53 cm. La grossesse a été marquée par des hémorragies génitales au septième mois.

C'est au cours de la deuxième année qu'apparaissent anorexie, polydipsie, polyurie et retard de croissance staturo-pondéral. Le diagnostic de diabète insipide fut évoqué mais l'administration de pitressine ne donna pas de résultat.

A 4 ans il est hospitalisé. Il présentait alors une polydipsie (au moins 3 Litres de liquide par jour et une polyurie). Ce sont les seuls signes cliniques avec le retard staturo-pondéral (P. 11 kg, T. 87,5cm)

La tension artérielle était à 10,5/6,5. L'âge osseux et l'âge mental étaient en rapport avec l'âge réel.

Les résultats des examens complémentaires sont les suivants :

Dans les urines	Volume	1200	à 1800	cc/24H
	Densité	1003	à 1010	
	Hypercalciurie	10	à 21	mg/kg/24H
	Hyperkaliurie	40	à 65	mEq/24H
	Hyperaminoacidurie			

Dans le sang	Hyperplaquettose			
	Na	132	à 149	mEq/l
	K	2,6	à 3,7	
	Cl	89	à 106	
	Ca	89	à 96	Mg/l
	Mg	20		
	P	43	à 51	
	Protéines totales	69	à 74	g/l
	Urée	0,91		
	pH	7,415	à 7,5	
	p Co ₂	41,2		mn Hg
	RA	24,6	à 29	mEq/l

Clearance de la créatinine normale

Epreuve d'acidification des urines normale.

Explorations particulières.

U.I.V. : cystographie normale.

Squelette : ostéoporose au niveau des mains.

Aldostéronurie élevée.

Activité rénine plasmatique élevée.

Résistance à l'angiotensine exogène.

Biopsie rénale

On put observer une hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires avec de nombreuses granulations. Il existait de plus une fibrose interstitielle modérée avec une infiltration lymphocytaire et histiocytaire.

Les tubes contournés présentaient une atrophie irrégulière.

Au niveau des glandes surrénales, on observait une hyperplasie de la zone glomérulée.

Le traitement mis en oeuvre associa la spironolactone et un apport de sel. Les troubles électrolytiques, furent corrigés mais polyurie et hypercalciurie persistèrent.

Pour lutter contre l'hypercalciurie, le chlorure de potassium fut remplacé par le phosphate de potassium. Ce traitement a pratiquement corrigé les troubles électrolytiques et a permis de rattraper le retard staturopondéral. Michel reste cependant polyurique et polydipsique.

Observation d'une jeune fille de 24 ans admise pour fatigabilité, crampes, paresthésies des membres, douleurs abdominales, troubles de la conscience.

La kaliémie à l'entrée était à 1,5 mEq/l.

L'exploration biologique montrait :

K	1,4	à	3	mEq/l
Na	135	à	140	mEq/l
Cl			90	mEq/l
RA	31	à	44	mEq/l
Ca			100	mg
Mg	21	à	26	mg/l

Kaliurie toujours supérieure à la natriurie.

La ponction biopsie rénale montre une hyperplasie de plusieurs appareils juxtaglomérulaires.

Le dosage de l'activité rénine plasmatique (Sang veineux rénal) :

141	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	28 ng/l/mn	à gauche
117	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	23 ng/l/mn	à droite

Le test de Kaplan montrait une réponse hypertensive beaucoup plus faible que chez un sujet témoin de même sexe et de même poids.

L'excrétion urinaire d'aldostérone (méthode de Kliman) était à 23 μ g/24H puis 44 μ g/24H après arrêt de la spironolactone et prise de 1,5 g de potassium par jour.

L'administration de potassium, de spironolactone et de triamterène n'a que partiellement corrigé l'hypokaliémie. Ces faits semblent proches du syndrome de Bartter.

Ce jeune enfant noir fut admis à l'âge de 11 semaines pour hypotrophie.

Il n'y avait pas d'antécédent particulier. A l'entrée il était somnolent, pesait 2790 g, mesurait 54 cm ; les réflexes tendinaux étaient peu nets. Les examens complémentaires donnaient les résultats suivants :

Na	133
K	2
Cl	74
Co ₂ total	40
pH	7,62

Les excrétions urinaires de Na, Cl, et K étaient importantes.

Le potassium total était à 25% de la normale.

Mg entre 15 et 19 mEq/l.

Les autres dosages sanguins (Ca, P, créatinine, protéines, C.P.K.) étaient normaux.

L'U.I.V. était normale.

La clearance de la créatinine était abaissée.

La biopsie rénale mit en évidence une hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire et un oedème des tubes proximaux.

L'activité rénine plasmatique et l'aldostéronurie étaient élevées à plusieurs dosages.

Malgré un traitement symptomatique correct l'enfant resta somnolent, hypotonique, anorexique. Une biopsie musculaire fut effectuée. Le dosage du sodium musculaire était 91 mEq/kg (N 33 à 43) celui du magnésium musculaire à 11,6 (N 20 $\pm$ 1,8).

Un apport de magnésium fut entrepris sous forme de MgO (30 mg/kg/j).

En 48H, le tonus musculaire et l'appétit s'améliorèrent. La courbe de poids se redressa.

A 16 Mois, son état était satisfaisant. Il prenait 30 mg/k de MgO, 28 mEq/j de Kcl et 25 mg/j de spironolactone.

Jusqu'à l'âge de 17 ans, un homme âgé actuellement de 35 ans, a présenté asthénie, tétanie et vomissements fréquents. A 17 ans son état s'améliora et il pris du poids. Il se plaint d'une polyurie, de crampes musculaires intermittentes et de crises de goutte traitées par la colchicine.

Le malade consomme beaucoup de sel. Le volume urinaire est élevé : 3600 à 3900cc/24H avec une excrétion urinaire de Na et K importante. Le patient est petit (1,63 m) et obèse (100 kg).

Sa tension artérielle est normale 12,5 / 8,5.

Les résultats des examens complémentaires sont les suivants :

Na	145	
K	2,5	
Cl	94	
Co ₂ total	32	mEq/l
Mg	14	mg/l
Urée	0,22	g/l
Uricémie	95	mg/l
Protéines	80	g/l
Albumine	57	g/l
Cholestérol	2,75	g/l
Triglycérides	1,82	g/l
C.P.K.	480	mU/ml
Clearance de la créatinine	108	ml/mn/1,73m ²
Protéinurie	240	mg/24H
pH Urinaire	7	
Aldostéronurie élevée		
Activité rénine plasmatique élevée		

Un essai thérapeutique associa propranolol et spironolactone. Ce traitement semblait efficace mais le développement d'une gynécomastie chez le malade fit interrompre la spironolactone.

C.S. 20 ans est la première enfant de parents Japonais. Jusqu'à l'âge de 14 ans, il n'y eut pas d'antécédents particuliers. A 14 ans, elle consulta pour un état neurotonique. Jusqu'à l'âge de 20 ans elle présentait une asthénie importante lors d'efforts prolongés ou violents. Elle fut admise pour des contractures.

L'interrogatoire retrouve polyurie, polydipsie et appétit pour le sel. L'examen somatique était normal, mis à part la petite taille (1,14m poids 35 kg, T.A. 7,5/5,5).

Les examens biologiques donnaient les résultats suivants :

N.F.S.	normale
h'a	138
K	2,2
Cl	88
Ca	112
P	35
pH sanguin	7,5
Bicarbonates	35,5
pO ₂	88
pCO ₂	46
LaO ₂	97
Cholestérol	3,04

Les explorations fonctionnelles rénales étaient normales.

L'U.I.V. ne montra qu'une discrète dilatation calicelle.

L'excrétion urinaire des corticostéroïdes et des catecholamines étaient normales.

L'aldostéronurie était élevée de même que l'activité rénine plasmatique. Le taux d'angiotensine plasmatique était également élevé.

La perfusion d'angiotensine montra une résistance vasculaire à ce produit.

La biopsie rénale mit en évidence une hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire. Certaines des cellules contenaient de nombreuses granulations.

Au niveau des artérioles, on notait parfois un épaississement de l'intima.

En microscopie électronique, on observait au niveau des cellules juxtaglomérulaires un réticulum endoplasmique dilaté. Les granulations étaient nombreuses. Les cellules de la macula densa étaient modérément hypertrophiées ; au niveau du tube distal on notait un aplatissement des invaginations basales des cellules épithéliales.

Le traitement mis en oeuvre associa spironolactone et apport potassique.

Cas 1

M.M. jeune fille de 17 ans a présenté depuis 1 an plusieurs accès d'hyperventilation avec spasme carpopédal. Les premiers examens révélèrent une alcalose hypokaliémique et une hydronéphrose bilatérale. Sa croissance a été normale. Elle fut hospitalisée trois fois pour déshydratation.

L'examen physique est normal (Poids 44,6 kg, Taille 1,54 m). La tension artérielle était à 11/7.

Les résultats des examens complémentaires étaient les suivants :

N.F.S.	Normale
Na	142 mEq/l
K	2,2
Cl	89
Co ₂ total	36
Urée	0,16 g/l
Créatinine	5 mg/l
Protides	70 g/l
Albumine	37
Ca	100
P	48
Cholestérol	1,70
Phosphatases alcalines	56 U
L D H	179
S G O T	32
pH urinaire	5 à 7
Densité urinaire	1017
Hyperkaliurie	
Volume urinaire	900 à 1800cc/24H
Clearance de la créatinine	90 ml/mn
pH sanguin	7,5
pCO ₂	36 mm de Hg
HCO ₃ ⁻	28 mEq/l

Corticostéroïdes normaux.

Aldostéronurie élevée.

Activité rénine plasmatique élevée.

U I V : Hydronéphrose bilatérale, plus marquée à droite.

Cystographie : énorme vessie hypotonique.

La biopsie rénale mit en évidence une hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire.

Le traitement (chlorure de potassium + spironolactone) corrigea les troubles électrolytiques. L'hydronéphrose et l'hypotonie vésicale persistèrent.

Cas 2

A.S. jeune fille de 23 ans présenta une protéinurie après une angine, avec des antistreptolysines à 125. Une glomérulonéphrite aigue fut diagnostiquée et elle reçut une antibiothérapie. Mais la protéinurie persista et elle fut hospitalisée. L'examen somatique était strictement normal. Il n'y avait aucun des signes fonctionnels habituels du syndrome de Bartter.

Les examens complémentaires mirent en évidence une alcalose hypokaliémique. Kaliurie et natriurie étaient importantes. L'activité rénine plasmatique était élevée. La biopsie rénale confirma le syndrome de Bartter en montrant une hyperplasie juxtaglomérulaire.

Le traitement (KCL + spironolactone) corrigea les troubles électrolytiques. A.S. se plaignait encore d'une asthénie et de quelques crampes.

Présentation d'un cas de syndrome de Bartter associé à un hypercortisolisme, dans un contexte de tubulopathie familiale avec une hérédité récessive liée au sexe.

Les premiers signes chez Bernard P. apparaissent à 13 mois : insomnies, anorexie. A 22 mois, il est hospitalisé pour protéinurie. La kaliémie est alors à 3,9 mEq/l. A 6 ans, Bernard présente un syndrome polyuropolydipsique. Sa taille est insuffisante (- 2 DS), le poids excessif, avec un visage cushinoïde. Les examens complémentaires découvrent une hypokaliémie avec perte urinaire de sodium et de potassium. L'enfant reçoit un apport supplémentaire de potassium et de sodium.

A Huit ans et Dix mois, une nouvelle hospitalisation permet de préciser le type de tubulopathie :

- Protéinurie entre 1,5 et 2 grammes par 24H avec immunoélectrophorèse caractéristique (albumine : - de 30% des protéines totales, pic d' α_2 globulines, condensation importante de préalbumine et de post gammaglobuline).

- Perte rénale de potassium avec trouble d'acidification des urines.

- Perte rénale de sodium.

- Fuite rénale de phosphore avec ostéoporose, signe de rachitisme.

La tubulopathie s'accompagne des signes du syndrome de Bartter :

- Activité rénine plasmatique Dis fois supérieure à la normale (2500 mg /100 ml).

- Hyperaldostéronurie.

- La perfusion d'angiotensine reste inefficace.

- La biopsie rénale montre, en microscopie optique, une hypertrophie considérable de l'appareil juxtaglomérulaire avec une endartérite proliférative des artérioles efférentes. En microscopie électronique on note au niveau des glomérules une prolifération de la

substance mésangiale et des dépôts intercapillaires. La région du laçis est hypertrophiée et le cytoplasme des cellules est oedémateux. Les cellules glomériques sont volumineuses avec un cytoplasme clair, gonflé de lacunes ergastoplasmiques abondantes ; elles contiennent des granulations plus ou moins volumineuses, arrondies, réparties dans toute la cellule et dont l'abondance varie avec les cellules.

La recherche étiologique de la tubulopathie demeure négative. L'enfant reçoit 300 mg de spironolactone, une supplémentation potassique et sodée.

A 10 ans, l'obésité facio-tronculaire entraîne de nouvelles explorations. Les explorations surrénaliennes montrent une très importante sécrétion de cortisol. La sécrétion élevée de corticostérone augmente encore sous régime hyposodé. Les épreuves dynamiques (métopirone, ~~dexaméthasone~~) sont normales. Les résultats de ces différents examens correspondent à ceux d'une maladie de Cushing. Bernard est mis à l'aminogluthétimide.

Un nouveau bilan est réalisé à 18 ans :

- Une charge sodée importante abaisse mais ne normalise pas l'activité rénine plasmatique ni l'aldostéronémie.
- Hypophosphorémie avec retentissement osseux important.
- Hypomagnésémie.

Le patient reçoit triam Térène, sodium et potassium. La natrémie se normalise, la kaliémie reste basse. Le cortisol libre plasmatique est normalisé. Par contre l'activité rénine plasmatique reste élevée. Dans l'enquête familiale, cinq membres de la famille tous de sexe masculin, présentent une protéinurie. Il s'agit de Bernard, de son frère aîné Michel, du grand-père maternel et de deux grands-oncles maternels. La protéinurie est de type tubulaire. Aucun des autres sujets n'a d'hypokaliémie ni d'hypertension artérielle.

	IMAI	TRYGSTAD Cas 1	TRYGSTAD Cas 2	TRYGSTAD Cas 3	GOODMAN	SUTHERLAND Cas 1	SUTHERLAND Cas 2	SUTHERLAND Cas 3
Date								
D'apparition	3 ans	10 mois	2 mois	1 semaine	2 ans	3 mois	3mois	3 mois
Retard Staturo- Pondéral	+	+	+	+	+	+	+	+
Folyuro Folydipsie	+	+	0	0	0	0	0	0
Déhydratation	0	+	0	0	0	+	+	+
Vomissements	0	+	0	0	0	+	+	0
Anorexie	+	0	0	0	0	+	+	+
Constipation	0	0	0	0	0	+	+	+
Diarrhée	0	+	0	0	0	+	0	0
Convulsions	0	0	0	0	0	+	+	+
Tétanie	0	0	0	0	0	0	0	0
Pseudo- Paralysie	+	0	0	0	0	0	0	0
T.A. normale	+	+	+	+	+	+	+	+

	SUTHERLAND Cas 4	ARANT Cas 1	ARANT Cas 2	WALD	FANCONI Cas 1	FANCONI Cas 2	CODACCIONI	MACE
Date D'apparition	3 Semaines	1ère année	6 Mois	1 Mois	3 ans	2ème année	24 Ans	11 Semaines
Retard Staturo- Pondéral	+	+	+	+	+	+	0	+
Polyuro- Polydipsie	0	0	0	0	+	+	0	0
Déshydratation	+	+	0	0	+	0	0	0
Vomissements	0	+	0	0	+	0	0	0
Anorexie	+	+	+	0	0	+	+	+
Constipation	+	0	0	0	+	0	+	0
Diarrhée	0	0	+	0	0	0	0	0
Convulsions	0	0	0	0	0	0	0	0
Tétanie	0	+	0	0	0	0	+	0
Pseudo- Paralysie	+	0	0	0	0	0	+	+
T.A. normale	+	+	+	+	+	+	+	+

SIGNES CLINIQUES

	MODLINGER	NAKADA	DEHART Cas 1	DEHART Cas 2	JANIN	Observation Personnelle	
Date d'apparition	Dans l'enfance	14 ans	16 ans	23 ans	13 mois	6 ans	
Retard Staturo- Pondéral	+	+	0	0	+	+	
Polyuro- polydipsie	+	+	0	0	+	+	
Déshydra- tation	0	0	+	0	0	+	
Vomissements	+	0	0	0	0	+	
Anémie	0	0	0	0	+	0	
Constipation	0	0	0	0	0	+	
Diarrhée	0	0	0	0	0	0	
Convulsions	0	0	0	0	0	0	
Tétanie	+	+	+	0	0	0	
Pseudo- Paralysie	+	+	0	+	0	0	
T.A. normale	+	+	+	+	+	+	

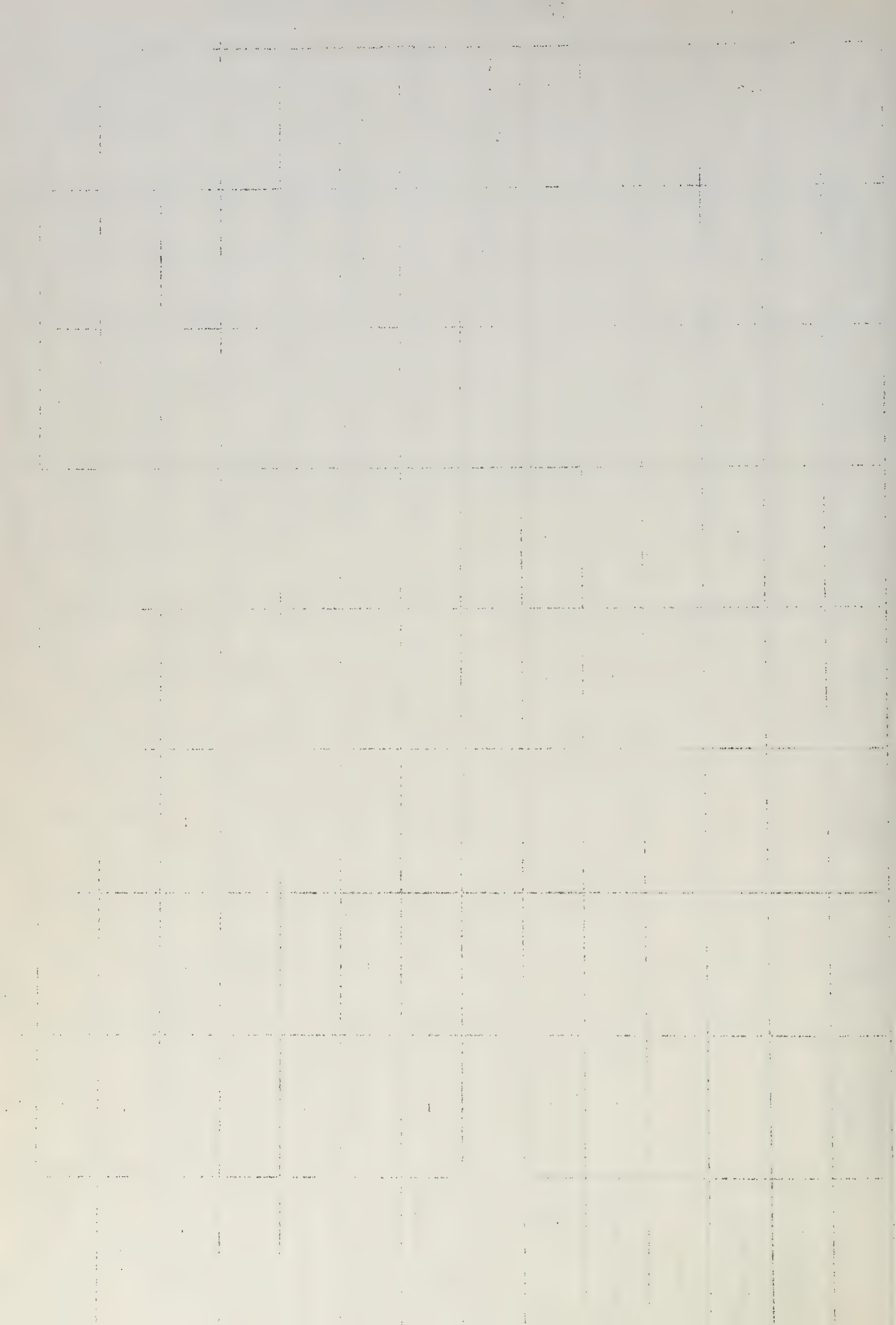
S I G N E E S C L I N I Q U E S

SIGNES BIOLOGIQUES

	IMAI	TRYGSTAD Cas 1	TRYGSTAD Cas 2	TRYGSTAD Cas 3	GOODMAN	SUTHERLAND Cas 1	SUTHERLAND Cas 2	SUTHERLAND Cas 3
Hypokaliémie	+	+	+	+	+	+	+	+
Hyponatrémie	0	+	0	+	0	+	+	0
Alcalose	+	+	+	+	+	+	+	+
Hypo- magnésémie	-	0	0	-	+	+	+	-
Hyperkaliurie	+	+	+	+	+	+	+	+
Hyper- natriurie	0	+	0	+	+	+	+	0
Densité Urinaire Bas.	+	+	-	-	-	+	+	+
pH urinaire Alcalin	0	+	-	-	0	+	+	-
Protéinurie	+	0	0	-	0	+	+	+
Clearance Créatinine	-	↗	↗	↗	N	-	-	-
U.I.V.	-	Dilatation Urétérale	-	-	Dilatation Urétérale	-	Dilatation Urétérale	N
A.R.P.	↗	↗	↗	-	↗	-	-	-
Aldosté- romurie	↗	↗	↗	-	↗	↗	↗	-
Test à L'an- giotensine	Résistance	Résistance	Résistance	-	Résistance	Résistance	-	-

SIGNES BIOLOGIQUES

	SUTHERLAND Cas 4	ARANT Cas 1	ARANT Cas 2	WALD	FANCONI Cas 1	FANCONI Cas 2	CODACCIONI	MACE
Hypokaliémie	+	+	+	+	+	+	+	+
Hyponatrémie	+	+	+	+	0	0	0	+
Alcalose	+	+	+	+	+	+	+	+
Hypomagnésémie	-	+	+	-	+	0	0	+
Hyperkaliurie	+	+	+	-	+	+	+	+
Hypernatriurie	+	+	+	-	0	0	-	+
Densité Urinaire basse	-	+	+	0	+	+	-	-
pH Urinaire Alcalin	+	+	0	0	-	+	-	-
Protéinurie	0	+	+	+	0	0	0	0
Clearance Créatinine	-	↗	↗	↗	N	N	-	
U.I.V.	-	-	-	N	-	N	-	N
A.R.P.	-	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
Aldostéromurie	-	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
Test à L'angiotensine	-	Résistance	Résistance	Résistance	Résistance	Résistance	Résistance	-



	MODLINGER	NAKADA	DEHART Cas 1	DEHART Cas 2	SANN	Observation Personnelle	
Hypokaliémie	+	+	+	+	+	+	
Hyponatrémie	0	0	0	0	+	+	
Alcalose	+	+	+	+	+	+	
Hypomagné- sémie	+	-	-	-	+	+	
Hyperkaliurie	+	+	+	+	+	+	
Hypernatrurie	+	0	0	+	+	0	
Densité Urinaire Basse	+	+	N	+	-	+	
pH urinaire Alcalin	0	-	N	+	0	+	
Protéinurie	+	0	0	+	+	0	
Clearance Créatinine	N	N	N	↗	-	N	
U.I.V.	N	Dilatation des calices	Hydronéphrose	N	N	Dilatation Pyélique	
A.R.P.	↗	↗	↗	↗	↗	↗	
Aldostéromurie	↗	↗	-	-	↗	↗	
Test à l'angiotensine	Résistance	Résistance	-	-	Résistance	Résistance	

	IMAI	TRYGSTAD Cas 1	TRYGSTAD Cas 2	TRYGSTAD Cas 3	GOODMAN	SUTHERLAND Cas 1	SUTHERLAND Cas 2	SUTHERLAND Cas 3
Histologie Normale	-	-	-	-	-	-	-	-
Sclérose Interstitielle	+	0	0	0	0	+	+	+
Hypertrophie Glomérulaire	0	+	+	+	0	+	+	+
Atteinte tubulaire Proximale	+	+	+	+	0	+	+	+
Atteinte Tubulaire Distale	0	0	0	0	0	+	+	+
Hypertrophie Juxta-Glomérulaire	+	+	+	+	+	+	+	+
Atteinte Artériolaire Rénale	0	0	0	0	0	+	+	+
Autre atteinte Artériolaire	0	0	0	0	+	+	+	+
Immaturité Glomérulaire	0	0	0	0	+	+	+	+
Lésions de la surrénale	-	-	-	-	-	+	+	+

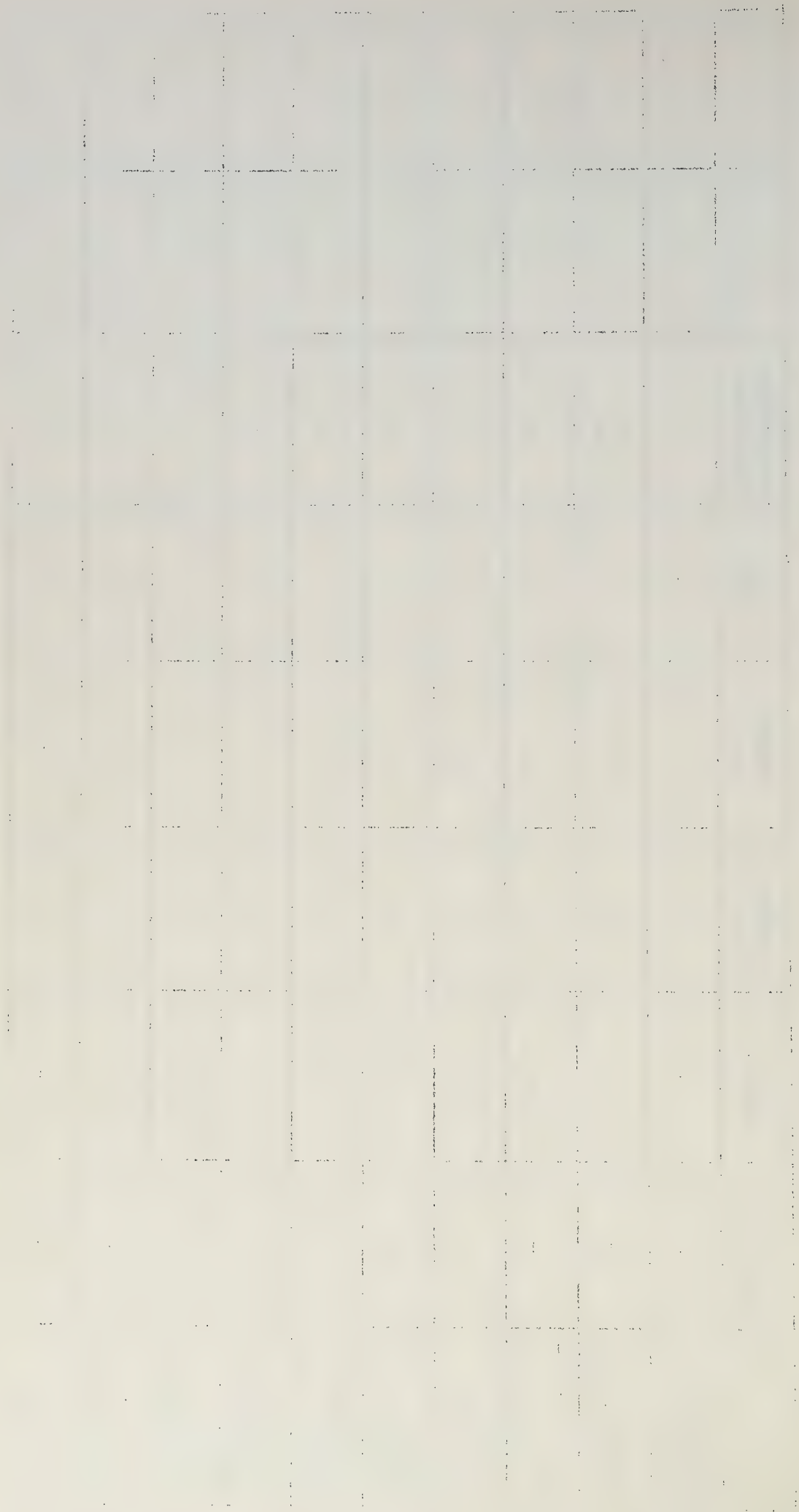
S I G N E S H I S T O L O G I Q U E S

	SUTHERLAND Cas 4	ARANT Cas 1	ARANT Cas 2	WALD	FANCONI Cas 1	FANCONI Cas 2	CODACCIONI	NACE
Histologie Normale	-	-	-	-	-	-	-	-
Sclérose Interstitielle	+	+	+	0	-	+	-	0
Hypercellularité Glomérulaire	+	0	+	+	-	0	-	0
Atteinte Tubulaire Proximale	+	+	+	0	-	+	-	+
Atteinte Tubulaire Distale	+	+	0	0	-	+	-	0
Hypertrophie Juxta- Glomérulaire	+	+	+	+	-	+	+	+
Atteinte Artériolaire Rénale	+	+	+	+	-	0	-	0
Autre atteinte Artériolaire	+	+	0	-	-	0	-	-
Immaturité Glomérulaire	+	0	0	+	-	0	-	0
Lésions de la Surrénale	+	0	0	-	-	+	-	-

SIGNES HISTOLOGIQUES

	MODLINGER	NAKADA	DEHART Cas 1	DEHART Cas 2	SAMN	Observation Personnelle		
Histologie Normale	-	-	-	-	-	-		
Sclérose Interstitielle	-	+	0	0	0	+ -		
Hypercellula- rité Glomérulaire	-	0	0	0	+	0		
Atteinte Tubulaire Proximale	-	0	0	0	0	+		
Atteinte Tubulaire Distale	-	+	0	0	0	+		
Hypertrophie Juxta- Glomérulaire	-	+	+	+	+	+ -		
Atteinte Artériolaire Rénale	-	+	0	0	+	0		
Autres Atteintes Artériolaires	-	0	0	0	-	-		
Immaturité Glomérulaire	-	0	0	0	0	+		
Lésions de la surrénale	-	-	0	-	-	-		

SIGNES HISTOLOGIQUES



L'HYPOKALIEMIE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE AVEC HYPERKALIURIE

Il existe actuellement un peu plus de 50 cas publiés dans le monde.

A l'aide de ces observations, nous allons tenter de dresser le tableau de l'hypokaliémie chronique familiale idiopathique.

A - CLINIQUE

Les signes cliniques sont assez pauvres et sont en rapport avec les troubles électrolytiques. Le syndrome de Bartter apparaît aussi bien chez les filles que les garçons.

Les signes révélateurs sont variables selon l'âge de début.

Dans l'enfance, ce sont avant tout des signes digestifs et un retard staturo-pondéral. Chez l'adolescent et l'adulte, on est amené au diagnostic soit par une asthénie musculaire importante soit par des crises tétaniques.

L'un des signes les plus constants est certainement le retard staturo-pondéral. Sur les 22 cas étudiés ici, il a été trouvé 18 fois. Les observations où le retard staturo-pondéral manque sont celles qui ont été faites tardivement (24 ans, 16 ans et 23 ans). Certains auteurs (Simopoulos et Bartter - 51 -) ont d'ailleurs remarqué qu'au moment de la puberté (qui survient généralement tardivement) les troubles de la croissance se corrigeaient. Ce n'est sans doute pas toujours vrai puisque la jeune fille observée par Nakada et ses collaborateurs (42) mesurait 1,44 m et pesait 35kg à 20 ans.

La polyuro polydipsie est l'un des signes importants du syndrome. Certains se lèvent la nuit pour boire et ont des mictions nocturnes. Ces manifestations semblent cependant moins intenses que dans le diabète insipide. Certaines observations ne mentionnent pas ce signe. La polydipsie est parfois difficile à mettre en évidence. On en trouve des équivalents comme le refus des aliments solides chez le jeune enfant ou l'appétit inhabituel pour le sel. Par contre, la polyurie est pratiquement constante. Elle peut d'ailleurs être à l'origine d'épisodes aigus de déshydratation et d'accès fébriles inexpliqués.

Les troubles digestifs (anorexie, vomissements, constipation ou diarrhées) sont pratiquement toujours retrouvés.

L'anorexie était présente dans la moitié des cas étudiés ici.

Les vomissements sont survenus 7 fois sur 22 cas.

La constipation 6 fois.

Et la diarrhée 3 fois.

Si l'anorexie, les vomissements et la constipation peuvent s'expliquer par les troubles électrolytiques et l'hypokaliémie chronique, il est plus difficile de trouver une cause à la diarrhée.

Des troubles neurologiques sont plus rarement décrits. Il s'agit le plus souvent de crises tétaniformes avec spasme carpopédal, contractures, attitudes en opisthotonos, hyperventilation. Ces crises s'accompagnent le plus souvent d'une calcémie normale ; l'injection d'un sel de calcium est parfois efficace.

Dans quelques cas, on note une asthénie, une apathie, des crampes musculaires, des paresthésies et une fatigabilité musculaire.

Lors des états de déshydratation aigue les enfants ont présenté des troubles de la conscience avec confusion mentale, somnolence. Des crises convulsives ont été décrites, entraînant la mort du malade.

Certaines observations s'accompagnent d'un retard mental mais la plupart des enfants semblent avoir une scolarité normale quoique perturbée par les hospitalisations.

Il faut noter que les paralysies flasques périphériques, témoins d'une hypokaliémie sévère n'ont pas été rapportées.

De même, les troubles du rythme cardiaque, malgré les taux de potassium effondrés ne sont pas mentionnés. Dans quelques cas cependant, un retentissement électrocardiographique a été trouvé. Ces anomalies portent sur la repolarisation ; l'onde T est aplatie, parfois inversée et il existe un sous décalage du segment S.T.

Signe négatif très important : il n'existe jamais d'hypertension artérielle.

B - BIOLOGIE

Les perturbations des examens complémentaires sont nombreuses. Elles forment un ensemble caractéristique du syndrome de Bartter.

L'hypokaliémie est le signe majeur constant. Elle est pratiquement toujours importante ; le chiffre le plus bas a été de 1,7 mEq/l. Le plus souvent, en régime normal, le taux supérieur ne dépasse pas 3 mEq/l.

Cette hypokaliémie s'accompagne d'une kaliurie abondante, preuve qu'il existe une perte tubulaire de potassium. La kaliurie, même avec des taux bas de potassium, est supérieure à 15 mEq/24H. Dans notre observation, la moyenne de la kaliurie se situe environ à 50 mEq/24H.

La mesure du potassium échangeable a été faite dans quelques observations. Le potassium total de l'organisme est soit normal soit très peu abaissé (10 à 25%) ce qui explique sans doute la discrétion habituelle des signes cliniques de kaliopénie.

La natrémie est quelquefois abaissée. Dans les observations étudiées ici, le taux plasmatique de sodium était bas dans la moitié des cas.

La natriurie est élevée dans 13 cas sur 22 rapportés. La perte de sel n'est donc pas constante. Dans certains cas elle n'a été mise en évidence que lors d'épreuve de restriction sodée.

Le sodium échangeable est le plus souvent normal ; il peut être augmenté (47 - 52). Dans le cas décrit par Mace (38), le sodium musculaire était considérablement augmenté. Certains auteurs (Gall, Gardner 30) ont démontré qu'il existait une anomalie du transport érythrocytaire de sodium.

La perméabilité passive des membranes au sodium était augmentée et la concentration intra-érythrocytaire en sodium était importante.

La chlorémie est souvent basse (92 à 103 mEq/l dans notre observation). Elle est inférieure à 70 dans la première observation de Trygstad (59), dans le cas de Sutherland (55).

L'hypochlorémie s'accompagne d'une alcalose métabolique. Le pH sanguin est élevé ; la réserve alcaline également.

Le métabolisme phosphocalcique est souvent perturbé. La calcémie est élevée dans cinq cas (Trygstad cas 2 - 59 - Arant cas 1 - 4 - Fanconi

cas 1 - 25 - Nakada - 42 - Sann - 49 bis -). Trygstad a d'ailleurs remarqué dans les deux observations qu'il a présentées des accès d'hypercalcémie (118 et 124 mg/l) d'amélioration spontanée. La calcémie est normale dans 14 observations. Elle est basse dans le deuxième cas présenté par Fanconi. Dans les autres observations, la calcémie n'est pas mentionnée.

La phosphorémie est basse dans 2 Observations : Imai (19 à 25 mEq/l - 34) mais la phosphaturie semble normale et Sann (26 mg/l - 49 bis) où il existe un diabète phosphoré évident. Dans le cas de Sann, l'hypophosphorémie et l'hypercalciurie s'accompagnent des signes osseux radiologiques (ostéoporose et rachitisme au niveau des métaphyses).

L'hypophosphorémie a déjà été décrite en cas d'hypokaliémie chronique (Vianna - 60). Elle s'accompagne d'une phosphodiurèse élevée, d'une clairance du phosphore augmentée, d'une réabsorption du phosphore abaissée. Ces anomalies ont été décrites antérieurement dans le syndrome de Bartter par Nordio (43). Cette fuite phosphorée s'explique mal. Vianna (60) pense qu'il existe un trouble de la réabsorption des phosphates au niveau du tube proximal. L'anomalie proviendrait de perturbations enzymatiques liées elles mêmes à l'hypokaliémie. Sann (49 bis) pense plutôt qu'il s'agit d'un hyperparathyroïdisme secondaire provoqué par la fuite de potassium, l'hyperparathyroïdisme entraînant un diabète phosphoré.

La phosphorémie est élevée dans 3 cas :

- Dans le deuxième cas décrit par Fanconi (25) il existe conjointement une hypocalcémie. Les examens radiologiques ont mis en évidence une ostéoporose.

Arant (4) a décrit des taux élevés de phosphore. Dans le premier cas présenté il existe également des signes osseux radiologiques (ostéoporose et rachitisme).

- Dans le premier cas de Dehart (22) une phosphorémie élevée (48 mg/l) a été notée.

Dans ces cas, les phosphatases alcalines sont élevées (Arant, Dehart). Dans les autres observations, les phosphatases alcalines ont été rarement dosées.

L'hypomagnésémie est relativement fréquente. Sur les treize observations où le magnésium sanguin a été mesuré, il est abaissé 10 fois (4 - 25 - 33 - 38 - 40 bis - 49 bis - 51 - 55 - 59)

Cette chute du taux de magnésium serait due à une augmentation de la clearance du magnésium, parallèle à la fuite potassique. Mace (38) a remarqué que, même avec une magnésémie normale ou subnormale, le taux de magnésium tissulaire était abaissé et serait responsable des formes graves du syndrome.

Calciurie et phosphaturie ont été rarement dosées.

Fanconi (25) signale une hypercalciurie chez ses deux malades. Cette hypercalciurie a résisté au traitement habituel du syndrome de Bartter. Ce n'est que l'administration de phosphate de potassium qui a permis de la juguler.

Auparavant, l'hypercalciurie avait été signalée par Royer dans deux de ses observations (47).

La phosphaturie est élevée dans deux cas : le deuxième cas de Fanconi (25) et le cas de Sann (49 bis) où il existe un diabète phosphoré net. L'âge osseux étudié 4 fois a été trouvé retardé 2 fois, normal 2 fois.

Les troubles de la glycorégulation sont rares. Sutherland (55) à décrit un épisode transitoire d'hyperglycémie et de glycosurie, Wald (63) également. Modlinger (40 bis) a signalé une courbe d'hyperglycémie provoquée perturbée. Cependant dans une étude systématique, Simopoulos et Bartter (51) ont trouvé deux fois des anomalies de l'hyperglycémie provoquée avec hyperinsulinémie. Cette intolérance aux glucides a d'ailleurs été notée dans les déficits potassiques.

Le cholestérol a été rarement dosé. Il a été élevé deux fois (Modlinger 40 bis , Nakada 42). Les autres fois il était normal. Les triglycérides, dosés deux fois, étaient élevés (1,82 g/l pour Modlinger, 1,60 g/l dans notre observation).

Dans les urines, la polyurie a déjà été décrite. Elle est pratiquement constante. Il existe un défaut du pouvoir de concentration des urines. La densité urinaire est le plus souvent basse. La restriction hydrique ou l'injection de pitressine ne corrigent pas ces anomalies. Les urines sont neutres ou alcalines. Dans deux cas, le pH urinaire était acide (Wald - 63 et Dehart - 22). Dans tous les autres cas, le pH était supérieur ou égal à 7.

Les taux urinaires d'électrolytes ont déjà été mentionnés. Rappelons que l'hyperkaliurie est constante, que l'hypernatriurie se rencontre environ

dans 50% des cas, que l'hypercalciurie et l'hyperphosphaturie sont plus rares.

L'hyperaminoacidurie est également rare. La plupart du temps l'acidoacidurie est normale.

Une protéinurie a été découverte dans dix cas. Il s'agissait le plus souvent de traces d'albumine. Dans le cas de Sann (49 bis) où la protéinurie était familiale, une étude complète a été faite. Le tracé immunoélectrophorétique est évocateur d'une tubulopathie.

La fonction rénale est quelquefois perturbée. Sur les 22 cas étudiés ici, la clearance de la créatinine a été étudiée 14 fois. Elle était abaissée huit fois. Dans deux cas (Arant - 4) l'altération de la fonction rénale a été suffisante pour entraîner la mort des jeunes malades.

L'urographie intraveineuse est le plus souvent normale. Dans cinq cas a été notée une discrète dilatation des voies excrétrices. Dans une seule observation (Dehart cas 1 - 22) on observe une hydronéphrose bilatérale avec une volumineuse vessie hypotonique.

L'épreuve d'acidification des urines a été normale dans cinq cas. Dans quatre observations, elle a été perturbée, c'est à dire que le pH urinaire est resté élevé.

L'élimination urinaire des androgènes et des glucocorticoïdes est normale. Dans le cas de Sann (49 bis) il existe des taux d'excrétion considérablement augmentés, compatibles avec le diagnostic d'une maladie de Cushing associée à la tubulopathie.

L'aldostéronurie est élevée. Certains chiffres sont peut-être supérieurs à la normale alors que l'activité rénine plasmatique est importante. Les taux de sécrétion d'aldostérone sont très élevés lorsqu'ils ont été dosés. Certains facteurs modifient la sécrétion et l'excrétion d'aldostérone. Un régime peu sodé entraîne une augmentation de l'excrétion d'aldostérone (Goodman - 33). Les perfusions d'albumine peuvent entraîner une diminution de la sécrétion d'aldostérone. (Goodman) mais ce n'est pas toujours le cas (Wald - 63). L'apport de potassium ne modifie que très peu l'hyperaldostéronisme.

Le taux d'angiotensine a été trouvé élevé (Desmit - 23 - Godard - 32 Nakada - 42). Par contre l'angiotensinogène semble normal (Imai - 34).

L'activité rénine plasmatique est élevée.; toutes les observations sont concordantes sur ce point. Des taux considérables ont été trouvés lors de mesures faites dans les veines rénales. Comme pour l'aldostérone certains facteurs modifient l'activité rénine plasmatique.

Un régime peu sodé entraîne une augmentation (32 - 34). Les perfusions d'albumine provoquent une diminution (13 - 19 - 32 - 33). L'apport oral de sel donne des résultats variables. Dans certains cas, l'activité rénine plasmatique est diminuée (4 - 61). Imai (34) et d'autres auteurs ont pu observer une augmentation (18 - 32 - 39). L'apport de potassium diminue l'activité rénine plasmatique sans obtenir de normalisation (32).

White (65) a pu obtenir une activité rénine plasmatique normale en administrant à la fois du chlorure de sodium et du chlorure de potassium. De même, une perfusion d'angiotensine peut normaliser l'activité rénine plasmatique (26).

La perfusion d'angiotensine même à des débits élevés ne produit pas d'élévation tensionnelle. Dans les observations où le test a été fait, ce résultat a toujours été noté (13 cas sur 22). Certains auteurs (Imai - 34 - Goodman 33) ont répété le test avec une substance vasopressive, la noradrénaline ; l'effet a été identique. Les perfusions d'albumine et de solutions salées (18 - 26 - 32 - 33 - 59 - 65) ont permis d'améliorer la sensibilité vasculaire à l'angiotensine.

C - ANATOMO - PATHOLOGIE

L'examen anatomo-pathologique est devenu essentiel au diagnostic du syndrome de Bartter, au même titre que les altérations du système rénine - angiotensine - aldostérone. L'examen histologique n'a pas été fait dans deux observations seulement.

L'atteinte la plus constante est celle de l'appareil juxtaglomérulaire. Il s'agit d'une hypertrophie avec hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires. Le degré en est variable mais généralement l'hypertrophie est considérable. Ces cellules hyperplasiques contiennent des granulations hyperchromatiques correspondant vraisemblablement à une hyperactivité des cellules juxtaglomérulaires. En microscopie électronique, on retrouve ces granulations ; il existe de plus une dilatation du réticulum endoplasmique. Dans d'autres cas, les granulations sont petites, de formes variables, correspondant sans

doute à des structures jeunes.

Les cellules de la macula densa sont généralement hypertrophiques.

Au niveau des tubules, les atteintes sont variables. Il existe souvent une association d'atrophie et de dilatation tubulaire. Les cellules tubulaires proximales sont souvent le siège d'une vacuolisation. Ces anomalies tubulaires sont compatibles avec un déficit potassique chronique.

Au niveau du tube distal, Nakada (42) a décrit en microscopie électronique un aplatissement des invaginations basales des cellules épithéliales.

Un grand des glomérules examinés étaient anormaux. Dans plusieurs observations, deux groupes de glomérules ont été distingués. Les uns étaient petits, immatures et ne semblaient pas fonctionnels. Ce fait est pathologique dans la mesure où la proportion des glomérules immatures est trop importante par rapport à l'âge du malade. Les autres glomérules étaient au contraire normaux (21 - 22 - 25 - 38 - 42 - 55). Dans certaines observations, les glomérules matures étaient hypertrophiés avec, à des degrés divers, une hypercellularité et une sclérose. (4 - 49 bis - 59 - 63). C'est au niveau des glomérules normaux ou hypertrophiés que l'on notait des anomalies juxtaglomérulaires.

A côté de ces manifestations, d'autres ont été décrites :

- Fibrose interstitielle (4 - 34).
- Infiltration lymphocytaire, histiocytaire de l'interstitium.
- Calcifications dans le tissu rénal (4 - 55).

Une atteinte artériolaire existe souvent. Elle a été décrite dix fois. Il s'agit surtout d'un épaississement de la tunique moyenne, mais les cellules de l'intima étaient également hyperplasiques. Ces anomalies artérielles ont été trouvées dans d'autres tissus que le rein par Sutherland (55).

Les glandes surrénales ont pu être étudiées lors de biopsies chirurgicales ou d'autopsies. Dans les observations de Sutherland (55), il existe une hypertrophie de la zone glomérulée avec vacuolisation des cellules. Fanconi (25) a également décrit une hyperplasie de la zone glomérulée.

Les biopsies musculaires ont été faites dans trois cas. Arant (4) a

mis en évidence dans un cas des fibres musculaires minces, avec de nombreux noyaux et un oedème interstitiel. Les artérioles avaient une lumière rétrécie. Dans le deuxième cas la structure musculaire était sensiblement normale. Mace (38) s'est attaché à doser le sodium et le magnésium dans le muscle ; il a découvert que la teneur en sodium était très importante et que, au contraire, le taux de magnésium tissulaire était effondré.

De cette étude anatomo-pathologique du syndrome de Bartter, il faut retenir l'hypertrophie juxtaglomérulaire, les atteintes tubulaires et les anomalies artériolaires.

D - EVOLUTION

Le pronostic du syndrome de Bartter est sombre. En effet, dans les observations présentées, plusieurs enfants sont décédés tôt.

Les infections intercurrentes semblent avoir un rôle aggravant. Elles perturbent un équilibre hydro-électrolytique déjà fragile. Dans les cas décrits par Sutherland (55) une des enfants est décédée à la suite d'une septicémie, une autre à la suite d'une broncho-pneumonie.

L'insuffisance rénale progressive semble être un des modes évolutifs du syndrome de Bartter. Les deux patients de Arant (4) ont présenté une dégradation lente de leur fonction rénale et sont décédés en insuffisance rénale.

Si certaines formes semblent graves, d'autres sont plus bénignes. Plusieurs cas ont été découverts à l'âge adulte et n'entraînaient que peu de signes.

Le traitement que reste actuellement symptomatique ne permet pas toujours de corriger convenablement les anomalies tubulaires. L'hypokaliémie n'est presque jamais normalisée. L'activité rénine plasmatique et l'hyperaldostéronisme sont abaissés mais rarement normalisés. L'effet du traitement sur la croissance n'est pas souvent spectaculaire. Seul Fanconi (25) a décrit un redressement de la courbe de croissance. La puberté apparaît d'ailleurs tardivement ainsi que la poussée de croissance correspondante (51). Cependant, il semble qu'à l'âge adulte les sujets atteints d'un syndrome de Bartter obtiennent une taille normale.

E - ETIO PATHOGENIE

L'étiologie du syndrome de Bartter est inconnue. Les diverses observations qui ont été publiées mettent en évidence l'existence d'une transmission génétique. En effet le syndrome apparaît souvent chez des jumeaux, des frères et soeurs ou des cousins. Les filles sont autant touchées que les garçons. Dans un cas (Sutherland - 55) il existait une notion de consanguinité. De plus, les auteurs Américains ont noté que la race noire semblait plus atteinte sans que l'on puisse l'expliquer. Les études chromosomiques faites jusqu'à maintenant n'ont pas donné de résultat. Il semble cependant que la transmission soit autosomique, récessive.

Certains états pathologiques sont proches du syndrome de Bartter :

- L'abus des diurétiques peut entraîner une hypovolémie par la déplétion sodée. L'hypovolémie a comme conséquence une diminution de la réactivité vasculaire aux substances vasopressives endogènes (angiotensine, noradrénaline). Ce phénomène intervient sans doute dans l'abaissement de la tension artérielle chez les hyper-tendus sous traitement diurétique prolongé. On observe en même temps une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

- Toute déplétion sodée s'accompagne d'une résistance vasculaire à l'angiotensine.

- Dans la cirrhose ascitique, il existe également une résistance vasculaire à l'angiotensine (18).

- La diarrhée chlorée congénitale est superposable par ses signes biologiques et endocriniens au syndrome de Bartter.

- La maladie des laxatifs entraîne également un état proche du syndrome de Bartter (67).

Ces états sont secondaires et la filiation entre l'anomalie primitive et les signes cliniques se fait sans problème. Si certains syndromes de Bartter sont peut-être acquis, il n'en va pas de même des cas décrits chez l'enfant. Les explications physio-pathologiques ne sont alors jamais pleinement satisfaisantes.

Plusieurs hypothèses ont été soutenues pour éclairer la pathogénie du syndrome de Bartter. Ce dernier (5 - 6) pensait que l'anomalie primitive du syndrome était l'insensibilité vasculaire à l'angiotensine. Elle entraînait une augmentation de rénine et d'aldostérone. L'hyperaldostéronisme aurait provoqué des troubles secondaires.

On a déjà vu que de nombreux facteurs peuvent entraîner une résistance vasculaire à l'angiotensine (traitement diurétique, abus des laxatifs, diarrhée chlorée congénitale, cirrhose ascitique). L'insensibilité vasculaire à l'angiotensine n'est donc pas pathognomonique du syndrome de Bartter.

Sous certaines conditions (perfusions d'albumine ou de solutions sodées) la sensibilité vasculaire à l'angiotensine a pu être améliorée sans que la kaliémie soit corrigée.

Plusieurs auteurs ont démontré que l'hyperaldostéronisme n'était pas seul en cause dans les troubles électrolytiques. En effet plusieurs facteurs ont permis de supprimer l'hyperaldostéronisme sans que l'hypokaliémie soit corrigée. C'est le cas de la surrenalectomie (56 - 59) de l'administration d'aminogluthétimide ou des perfusions d'albumine (33) qui permettent d'obtenir une diminution de la sécrétion d'aldostérone.

De plus, il a été remarqué qu'une autre substance vasopressive, la noradrénaline, ne donnait que peu de résultat en perfusion (33 - 34). Mais ce fait n'a pas été trouvé par tous ; dans certains cas la perfusion de noradrénaline put donner une réponse normale (13).

Deux auteurs ont fait remarquer que la tubulopathie existait bien avant que n'apparaissent des troubles potassiques. Dans les observations de Fanconi (25) les tubulopathies, marquées par un défaut de concentration des urines existaient dès la naissance. Les désordres du métabolisme potassique ne surviennent que plus tard. L'atteinte tubulaire n'est donc pas secondaire à l'hypokaliémie comme le voudrait l'hypothèse de Bartter. De même dans le cas de Sann (49 bis) il existait une tubulopathie avec protéinurie avant que n'apparaissent les anomalies du potassium.

D'autres hypothèses supportent mal l'analyse. C'est ainsi que l'autonomie du système rénine-angiotensine-aldostérone (13) n'est plus admise actuellement. Il a été montré que des modifications de la volémie ou de l'apport sodé agissent sur l'appareil juxtaglomérulaire. Les perfusions sodées et les perfusions d'albumine entraînent une diminution de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone. La découverte de tumeurs juxtaglomérulaires est également un argument contre l'autonomie du système rénine angiotensine. Ces tumeurs s'accompagnent en effet d'un hyper fonctionnement des cellules juxtaglomérulaires et surtout d'une hypertension artérielle.

On pense actuellement que l'hyperéninémie est secondaire à l'hypovolémie et que la résistance vasculaire à l'angiotensine est due à un phénomène de tachyphylaxie (7 - 13 - 61).

Desmit (24) avait remarqué dans une observation une augmentation de l'excrétion de corticostérone. Il pensait qu'il existait un trouble de l'hormonogénèse corticosurrénalienne.

Mais il est peu vraisemblable que la corticostérone puisse entraîner un hyperaldostéronisme car son action minérale corticoïde est assez faible. De plus, l'augmentation de corticostérone n'est pas constante.

Dans l'hypothèse d'une anomalie de l'hormonosynthèse, l'observation de Sann (49 bis) était séduisante puisqu'elle associait une tubulopathie familiale, un syndrome de Bartter et une maladie de Cushing. Mais les signes d'hypercortisolisme sont apparus après la découverte du syndrome de Bartter. Il semble donc que c'est l'hypersecrétion de rénine qui a entraîné un hypercortisolisme. On sait que l'angiotensine en perfusion prolongée peut stimuler la sécrétion de cortisol. Dans l'observation de Sann il y a une évolution parallèle de l'activité rénine plasmatique et du taux de cortisol. La rénine a sans doute provoqué une augmentation du cortisol par l'intermédiaire de l'angiotensine.

Actuellement l'hypothèse la plus couramment admise est celle d'une anomalie de la réabsorption tubulaire de sodium.

Pour Cannon (18) et Klaus (36) le siège de la perte de sel serait le tube proximal. L'anomalie de la réabsorption proximale de sodium provoquerait le passage d'une forte quantité de sodium au niveau du tube distal. Là le sodium serait réabsorbé préférentiellement au potassium ce qui entraînerait une hyperkaliurie. La perte de sel n'apparaîtrait que lorsque les capacités de réabsorption distale de sodium seraient saturées. Pour les auteurs qui ont défendu cette hypothèse les anomalies histologiques de tube proximal seraient le témoin du défaut de réabsorption du sodium (70). Pour certains la diminution de la réabsorption proximale du sodium provoque un apport accru du sodium au niveau de la macula densa. A partir de ce stimulus se développeraient l'hypertrophie juxtaglomérulaire et l'hyperaldostéronisme. Mais il semble que la diminution de l'aldostérone par des perfusions d'albumine ne provoque pas une augmentation de la natriurie. D'autre part la surrénalectomie ne corrige pas la fuite de potassium.

Pour Modlinger (40 bis) l'angiotensine aurait un rôle natriurétique et kaliurétique propre.

Sann (49 ter) a étudié récemment les effets de la perfusion d'angiotensine dans le syndrome de Bartter. La réalisation de cette étude porte sur cinq enfants atteints du syndrome de Bartter dont deux présentaient une perte de sel. A une dose vasopressive, sous régime libre, l'angiotensine ne provoque pas de modifications tensionnelles. L'aldostéronémie est augmentée en dépit de l'hypokaliémie. Ceci prouve bien que la sécrétion d'aldostérone n'est pas autonome. L'activité rénine plasmatique est diminuée mais n'est cependant pas normalisée. Quant à la natriurèse l'effet est différent selon qu'il existe ou non une perte de sel. En cas de perte de sel la natriurèse est augmentée. La kaliurie et la diurèse ont une évolution parallèle. Chez les patients sans perte de sel, la réduction de la natriurèse correspond à la réduction de la diurèse.

Plus récemment, les auteurs retiennent une perte de sel distale. Pour White (65) la fonction tubulaire proximale est normale. C'est au niveau du tube distal que la réabsorption de sodium serait perturbée. La charge sodée provoque une augmentation de la natriurèse par dépression de la réabsorption distale du sodium malgré l'hyperaldostéronisme ; mais cela ne suffit pas à expliquer l'hyperkaliurie car la kaliurèse n'est pas augmentée (66). Pour Chaimowitz (20) la diminution de réabsorption du sodium est localisée au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé.

Ceci pourrait s'expliquer par des anomalies enzymatiques et rendrait compte du trouble démontré par Gall et Gardner (30). Ce dernier a mis en évidence une anomalie du transport de sodium au niveau des membranes érythrocytaires dans le syndrome de Bartter. La perméabilité passive du sodium est augmentée ; la concentration intra-érythrocytaire en sodium est ainsi augmentée. Cette anomalie a été retrouvée chez plusieurs membres de la même famille. Elle peut expliquer les modifications de la régulation du système rénine angiotensine et provoquer une production de rénine. Actuellement, on pense qu'il existe un trouble du transfert rénal de sodium d'origine embryonnaire. Cette anomalie se manifesterait par un déficit de la pompe à sodium.

L'hypomagnésémie, l'hyperaminoacidurie et le diabète phosphoré (3) peuvent être des manifestations secondaires de la tubulopathie kaliopénique.

L'hypomagnésémie semble secondaire à une fuite rénale de magnésium expliquée par la fuite de potassium. Par contre l'action de l'hypokaliémie chronique sur le métabolisme phosphocalcique est mal connue. Deux explications sont possibles :

- Anomalie tubulaire propre.
- Trouble de type rachitisme secondaire à la kaliopénie.

Dans le premier cas, l'hypokaliémie provoquerait au niveau des tubules des perturbations enzymatiques puis secondairement un trouble de la réabsorption des phosphates. Dans l'autre hypothèse, la tubulopathie kaliopénique entraîne l'apparition d'un rachitisme qui peut créer un diabète phosphoré et une hyperaminoacidurie par hyperparathyroïdisme secondaire.

Au total aucune des hypothèses n'est vraiment satisfaisante. De nombreux points demeurent obscurs ou imprécis, en particulier la perte de sel et ses rapports avec l'activité rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone.

F - TRAITEMENT

Le traitement du syndrome de Bartter reste symptomatique puisque la pathogénie exacte est mal connue.

L'apport de potassium sous forme de chlorure, employé seul, ne suffit pas à corriger les troubles électrolytiques.

Le régime désodé a dans certains cas permis de corriger la kaliémie et l'alcalose ; mais bon nombre de malades supportent mal ce régime.

Pour tenter de lutter contre la fuite rénale de potassium et l'hyperaldostéronisme, les anti-aldostérones ont été utilisés (spironolactone, triamterène, amiloride). On ne peut les utiliser seuls car leur effet est insuffisant. Il est nécessaire d'associer une supplémentation en potassium (dose moyenne 1g / kg / J) et l'administration de spironolactone, de triamterène (dose moyenne 10mg / kg / J). A ce traitement il est souvent nécessaire d'ajouter un apport sodé car les anti-aldostérones aggravent la perte de sel. Avec ce traitement la kaliémie est rarement normalisée ; l'activité rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone sont diminuées.

Les tentatives de surrénalectomie ou d'administration d'aminogluthéthimide n'ont pas modifié la kaliémie. L'alphaméthyl dopa a été essayée pour son action sur l'activité rénine plasmatique. Strauss (53) a obtenu une diminution de l'activité rénine plasmatique mais la kaliémie ne s'est pas normalisée.

Modlinger (40 bis) a utilisé le propranolol car il diminue la sécrétion de rénine. En l'associant avec la spironolactone il a pu obtenir une normalisation de la kaliémie et de l'activité rénine plasmatique. Malheureusement un incident thérapeutique a empêché la poursuite de ce traitement.

Fanconi (25) a proposé de remplacer le chlorure de potassium par le phosphate de potassium dans les cas où il existait une hypercalciurie.

CONCLUSION

En conclusion le syndrome de Bartter ou hypokaliémie chronique idiopathique avec hyperkaliurie est une affection rare, familiale.

Les signes cliniques se révèlent le plus souvent tôt :

Retard staturo-pondéral.

Polyuropolydipsie.

Troubles digestifs.

Dans les formes plus âgées, on observe une asthénie musculaire, des crises tétaniformes.

Les signes biologiques sont très particuliers :

Hypokaliémie constante.

Hyperkaliurie.

Hyponatrémie fréquente.

Alcalose hypochlorémique.

Il existe de plus un défaut du pouvoir de concentration du rein.

L'aldostéromurie est souvent élevée.

L'activité rénine plasmatique est élevée et il existe une résistance vasculaire à l'angiotensine.

L'examen histologique met en évidence une hypertrophie juxtaglomérulaire.

Les anomalies tubulaires et artériolaires sont moins constantes.

L'évolution spontanée est chronique et aboutit à une insuffisance rénale chronique.

Le traitement actuel associe une supplémentation en potassium et en sodium avec l'administration de spironolactone.

La pathogénie du syndrome est encore mal connue. Les hypothèses (insensibilité vasculaire à l'angiotensine, tubulopathie avec défaut de réabsorption du sodium) ne rendent pas compte de tous les signes. Certaines de ces manifestations ont été décrites dans quelques observations seulement (perte de sel, hypercalciurie, hydronéphrose). Ceci est responsable d'un polymorphisme du syndrome ; le syndrome de Bartter apparaît actuellement peu homogène.

BIBLIOGRAPHIE

REVUES

1- AARSKOG D. STAO KF. THORSEN TH. WELFRING KW.

Hypertension and hypokalemia alkalosis with under production of aldosterone.

Pediatrics 1967 39 884

2- ALEXANDER M. PRAETORIUS F.

Zur Abgrenzung des Bartter Syndrome

Dtsch. Med. Wschr. 1967 92 1022

3- ANDERSON JC. PETERS LJ. STEWART WK.

Association of hypokalemia and hypophosphatemia

Brit. Med. 1969 4 402

4- ARANT BS. BRACKETT NC. YOUNG RB. STILL WJS.

Case studies of the juxtaglomerular hyperplasia and secondary aldosteronism associated with severe azotemia and renal rickets Bartter's syndrome or disease.

Pediatrics 1970 46 344

5- BARTTER FC. PRONOVE P. GILL JR. MAC CARDLE RC.

Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis.

A new syndrome.

Am. J. Med. 1962 33 811

6- BARTTER FC.

So called Bartter's syndrome

New England J. Med. 1969 281 1483

7- BEILIN LJ. SCHIFFMAN N. CRANE M. NELSON DH.

Hypokalemia alkalosis and hyperplasia of the juxtaglomerular apparatus without hypertension or oedema.

Brit. Med. J. 1967 4 327

8- BERNARD R. SANSOT M. PAYSAN H. MAESTRAGGI P. TOGA M.

Diabète potassique irréductible avec dénutrition progressive chez un enfant de deux ans.

Pédiatrie 1961 16 629

9- BERTOLOTTI E. GANDULLIA E. GORDONE G.

Insufficienza renale con alcalosi ipopotassiémica osservazione di un caso.

Minerva Pediat. 1964 16 1270

10- BODIN G. RIVAL JM. GILLOT F.

Hypokaliémie chronique avec hyperkaliurie chez un très jeune nourrisson.

Ann. Pediat. 1969 45 666

11- BORST JR. SMITH PA.

Chronic hypopotassaemia refractory to potassium treatment and tetany in a girl aged 14 years.

Acta. Med. Scand. 1958 161 207

12- BOTEY SALA J. COBOS BARROSO N. MORAGAS A.

Hipokaliemia cronica idiopatica con hyperkaliura. A proposito de un caso

Rev. Esp. Pediat. 1968 24 275

13- BRACKETT NC. KOPPEL N. RANDALL RE. NIXON WP.

Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with secondary aldosteronism without hypertension. (Bartter's syndrome).

Amer. J. Med. 1968 44 803

14- BRODEHL J. GELLISSEN K.

Die Niereunktion bei der idiopathischen hypokaliaemie (Bartter Syndrom)
VI Symposium der Gesellschaft für Nephrologie. WIEN 1968

15- BRYAN GT. MAC CARDLE RC. BARTTER FC.

Hyperaldosteronism hyperplasia of the juxtaglomerular complex normal blood pressure and dwarfism : report of a case.

Pediatrics 1966 37 43

16- BRYAN GT. KLIMAN B. GILL JR. BARTTER FC.

Effect of human renin on aldosterone secretion rate in normal man and patients with syndrome of hyperaldosteronism, juxtaglomerular hyperplasia and normal blood pressure.

J. Clin. Endocrino 1964 24 729

17- CAMACHO AM. BLIZZARD RM.

Congenital hypokalemia of probable renal origin.

Amer. J. Dis. Child. 1962 103 525

18- CANNON PJ. LEEMING JM. SOMMERS SC. WINTERS RW.
LARAGH JH.

Juxtaglomerular cell hyperplasia and secondary hyperaldosteronism
(Bartter's syndrome) a reevaluation of the pathophysiology.

Medicine 1968 47 107

19- CASH R. BRENNER S. CHAWLA A. FLEISHMANN.L.

Bartter's syndrome evidence for pathogenesis.

Ped. Res. 1972 6 419

20- CHAIMOWITZ C. LEVI J. BETTER OS. OSLANDER L
BENDERLI A.

Studies on the site of renal salt loss in a patient with Bartter's syndrome.

Ped. Res. 1973 7 89

21- CODACCIONI JL. BREYER J. JUBELIN J.

Alcalose hypokaliémique avec hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire ; syndrome de Bartter?

Ann. Endocrino. 1972 33 281

22- DEHART HS. BATH NM. GLENN JF.

Urologic considerations in Bartter's syndrome.

J. Urol 1974 3 420

23- DESMIT EM.

Spiroinolactone therapy in hypokalemia

Lancet 1961 2 950

24- DESMIT EM. COST WS. BROWN JJ. FRASER R. LEVER AF.
ROBERTSON JLS.

An unusual type of hypokalemic alkalosis with a disturbance of renin and aldosterone.

Acta Endocr. 1970 64 75

25- FANCONI A. SCHACHERMANN G. NUSSLI R. PRADER A.

Chronic hypokalemia with growth retardation normotensive hyperrenin hyperaldosteronism. (Bartter's syndrome) and hypercalciurie.

Helvet. Pediat. Acta 1971 26 144

26- FISHER CE. OLAMBIWAW O. FRASIER SE. HORTON R.

Renin aldosterone dynamic in Bartter's syndrome.

Clin. Res. 1973 21 281

27- FLEISHER DS.

Prolonged hypokaliemic alkalosis ; a specefic disorder associated with dwarfism and elevated serum levels of unidentified anions.

Amer. J. Dis. Child. 1961 102 705

28- FRANCOIS R. BERTRAND J. PELLET H. SALLE B. MOREAU P.
MANUEL P.

Protéinurie familiale de type tubulaire avec apparition d'un syndrome de Bartter chez l'un des membres de la famille : nouvelle affection.

J. Urologie Nephrol. 1967 73 60

29- GANT C. RAMANATHAN K. THOR DE. ROSENTHAL I. and
GROSSMAN A.

Bartter's syndrome in a four years old girl

J. Pediat. 1967 70 678

30- GARDNER JD. SIMOPOULOS AP. LAPEY A. SHIBOLET B.

Altered membrane sodium in Bartter's syndrome

J. Clin. Invest. 1972 51 1565

31- GITELMAN HJ. GRAHAM JB. WELT LG.

A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia.

Clin. Res. 1966 14 108

32- GODARD C. VALLOTON MB. BROYER M. and ROYER P.

A study of the inhibition of the renin angiotensin system in potassium wasting syndrome including Bartter's syndrome.

Helv. Pediat. Acta 1972 27 495

33- GOODMAN AD. VAGNUCCI AH. and HARTROPHI FM.

Pathogenesis of Bartter's syndrome.

New England J. Med. 1969 281 1435

34- IMAI M. YABUTA K. MORATA H. TAKITA S. OHBE Y. and
SOKABE H.

A case of Bartter's syndrome with abnormal renin response to salt load.

J. Pediat. 1969 74 738

35- KELSH RC. GEELHOED GW. VANDER MJ. and OLIVIER WJ.

Plasma renin in Bartter's syndrome : response of depression of stimuli for renin release.

J. Pediat. 1969 74 821

36- KLAUS D. BOGSKOR A. und SEIF F.

Regulation der Renin Sekretion beim Bartter Syndrom.

Klin. Wochenschrift 1968 46 201

37- LE GALL JR.

Hypokaliémie.

Nouvelle Presse Médicale 1974 3 1387

38- MACE JW. HAMBRIDGE KM. GOTLIN RW. DUBOIS RS.
SOLOMONS CS. KATZ FH.

Magnesium supplementation in Bartter's syndrome.

Arch. Dis. Child. 1973 48 485

39- MAC GREDIE D. BLAIRWEST JR. SLOGGIWS BA. and SHIPMAN R.

Potassium losing nephropathy in childhood.

Med. J. Austr. 1971 1 129

40- MATHIEU H. HABIB R. LESTRADET H. RECHER P. ROYER P.
Nephropathie chronique avec perte de potassium. Lésions rénales
insolites et surcharge lipidique corticosurrénale chez un enfant.
Arch. Franç. Ped. 1960 17 1161

40 Bis- MODLINGER RS. NICOLIS GL. KRAKOFF LR. GABRILOVE JL.
Pathogenesis of Bartter's syndrome.
New England J. Med. 1973 289 1022

41- MULLER AF. MANNING AL. HODLER J.
Hypokaliämie Aldosteronausscheidung und primärer Hyperaldosteronismus.
Schweiz. Med. Wschr. 1963 93 1265

42- NAKADA T. MORNOVE G. YOSHIDA J.
Renin angiotensin aldosterone system of a woman with Bartter's syndrom :
Juxtaglomerular cell hyperplasia without hypertension.
J. UROL 1974 112 293

43- NORDIO J. GATTI R. LORAS B. et MACAGNO F.
A propos d'une observation particulière d'hypokaliémie chronique avec
retard psychomoteur grave et altération du métabolisme phosphocalcique et
magnésien.
Pédiatrie 1969 24 191

44- PRONOVE P. MAC CARDLE RC. BARTTER FC.
Aldosteronism hypokalemia and a renal unique lésion in a five years
old boy.
Acta. Endocr. 1960 51 167

45- RAMANATHAN K. GANTT C. GROSSMANN A.
Six year follow-up of a child with Bartter's syndrome.
Amer. J. Dis. Child. 1973 126 230

46- ROSENBAUM P. HUGUES M.
Persistent probably congenital hypokalemic metabolic alkalosis with
hyaline degeneration of renale tubules and normal urinary aldosterone.
Amer. J. Dis. Child. 1957 94 560

47- ROYER P. DELAITRE R. MATHIEU H. GABILAN JC. RAYMOND CL.
PASQUALINI JR. DEBRIS P. GERBAUX S. HABIB R.

L'hypokaliémie chronique idiopathique avec hyperkaliurie de l'enfant.

Rev. Franç. Clin. Biol. 1964 9 61

48- ROHWEDDER HJ. und GERKEN H.

Bartter Syndrome beim einjährigen Kind.

Mtschr. Kindesheilk 1969 117 373

49- SANN L.

Données récentes sur le syndrome de Bartter.

Pédiatrie 1974 29 319

49 Bis- SANN L. MOREAU P. LONGIN B. SASSARD J. FRANCOIS R.

Un syndrome de Bartter associant un hyper cortisolisme, un diabète phosphoré et magnésien et une tubulopathie d'origine familiale.

Arch. Franç. Péd. 1975 32 349

49 Ter- SANN L. DAVID M. RICHARD P. FLORET D. FRANCOIS R.

Effet de la perfusion d'angiotensine dans le syndrome de Bartter.
Groupe de biologie appliquée à la Pédiatrie.

Journées de Pédiatrie de Paris 1975.

50- SEGNI G.

Una nuova sindrome : alcalose ipopotassemica congenita.

Minerva Pediatrica 1962 14 814

51- SIMOPOULOS AP. and BARTTER FC.

Growth characteristics and factors influencing growth in Bartter's syndrome.

J. Pediat. 1972 96 469

52- SLATER RJ. AZZOPARDI P. SLATER PE. CHUTE AL.

An unusual case of chronic hypokalemia associated with renal tubular degeneration.

Amer. J. Dis. Child. 1958 96 469

- 53- STRAUSS RG. MOHAMMED S. LOGGIE JMH. SCHUBERT WK.
FASOLA AF. GATTEY TE.

The effect of methyldopa in plasma renin activity in a child with Bartter's syndrome.

J. Pediat. 1970 77 1071

- 54- STRAUSS RG.

Failure of methyldopa therapy in Bartter's syndrome.

J. Pediat. 1974 85 101

- 55- SUTHERLAND EL. HARTROFF P. BALIS JV. BAILEY JD. and
LINCH JM.

Bartter's syndrome.

Acta. Pediat. Scand. 1970 201

- 56- TAKAYASU U. ASO Y. NAKAUCHI K. and KAWAKE K.

A case of Bartter's syndrome with surgical treatment followed for from years.

J. Clin. Endocr. Metab. 1971 32 842

- 57- TAKEDA R. MORIMOTO S. KURODA N. and MURAKAMI M.

Renal tubular acidosis presenting as a syndrome resembling Bartter's syndrome in a patient with aroclinodactyly.

Acta Endocr. 1973 73 531

- 58- TRUBESTEIN G. WERNING G. STADERMANN O. KULMANN U.
STIEL D. SCHWEIBERT HU. SIEGENTHALER W.

Bartter und pseudo Bartter Syndrom.

Munch. Med. Wschr. 1972 114 635

- 59- TRYGSTADT CQ. MANGOS JA. BLOODWORTH JM. LOBECK CC.

A sibship with Bartter's syndrome : failure of total adrenalectomie to correct the potassium wasting.

Pediatrics 1969 44 234

- 60- VIANNA NJ.

Severe hypophosphatemia due to hypokalemia.

JAMA 1971 215 1497

61- VISSER HK. DEGENHART HJ. DESMIT E. COST WS.

Mineralocorticoid excess in two brothers with dwarfism, hypokaliemic alkalosis and normal blood pressure.

Acta. Endocr. 1967 55 661

62- VON HANZE S. PIERACH CA. STARK G.

Das Bartter Syndrom Vasale Angiotensin II. Resistenz mit juxtaglomerulär Zellhyperplasie und hyperaldosteronismus.

Dtsch. Med. Wschr. 1965 90 2041

63- WALD MK. PERRIN EV. and BOLANDE RP.

Bartter's syndrome in early infancy.

Pediatrics 1971 47 254

64- WALKER SH. FIRMINGER KI.

Familial renal dysplasia with sodium wasting and hypokaliemic alkalosis.

Am. J. Dis. Child. 1974 127 882

65- WHITE MG.

Bartter's syndrome.

Arch. Intern. Med. 1972 129 41

66- WILLIAMS GH. HANDWERGER S. HICKLER RB. GLIGLER JF.

Primary renal potassium wasting in a patient with juxtaglomerular hyperplasia (Bartter's syndrome).

J; Clin. Invest. 1971 10 103

67- WOLFF HP. KRUCK F. VECSES P. DOSCHER S. BROWN JJ.
LEBER AF. OUSTERDIECK OG. ROBERTSON SIJ.

Psychiatric disturbance leading to potassium depletion, sodium depletion raised plasma renin concentration and secondary hyperaldosteronism.

Lancet 1968 1 257

OUVRAGES

68- ROYER P. MATHIEU H. HABIB R.

Hypokaliémie chronique idiopathique avec hyperkaliurie.
In : " Problèmes actuels de néphrologie infantile ".

1963 Flammarion Ed. Paris 159

69- ROYER P.

Hypokaliémie chronique familiale avec hyperkaliurie.
In : " Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker ".

1964 Flammarion Ed. Paris 149

70- VON OLPHEN AHF. VAN MUNSTER PJJ. SLOOF JP.

Chronic Hypokaliemia hypochloraemia and alkalosis probably of renal origin.

In : " Water and Electrolytes Metabolism ". Volume 2.

BP 134 Amsterdam. Elsevier.

P L A N

I - Introduction.	1
II - Observation.	3
III - Observations de la littérature.	16
IV - Hypokaliémie chronique idiopathique avec hyperkaliurie.	53
Clinique	
Biologie	
Anatomo-pathologie	
Evolution	
Pathogénie	
Traitement	
V - Conclusion	68
VI - Bibliographie	69

" Par délibération de son conseil en date du 10 Novembre 1972,
l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions
émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées
comme propres à leurs auteurs ".

VU, le Président de Thèse,

VU, Le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en
date du
Le Président de l'Université de CAEN,

